



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIA BIOLÓGICAS
DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA**

**ANÁLISE DO CONSUMO DE OPIOIDES EM PACIENTES
TRATADAS COM CÂNCER DE MAMA DE UM HOSPITAL DO
EXTREMO SUL CATARINENSE**

ÂNGELES MELLER VITALI BUZANELO

**Florianópolis
2016**

Ângeles Meller Vitali Buzanelo

**ANÁLISE DO CONSUMO DE OPIOIDES EM PACIENTES
TRATADAS COM CÂNCER DE MAMA DE UM HOSPITAL DO
EXTREMO SUL CATARINENSE**

Dissertação para o Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, nível Mestrado Profissional, do Centro de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Santa Catarina, como requisito para obtenção do título de Mestre em Farmacologia.

Orientador: Prof. Dr. Juliano Ferreira
Co-Orientadora: Dra. Raquel Tonello

**Florianópolis
2016**

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Buzanelo, Ângeles Meller Vitali
Análise do Consumo de Opioides em Pacientes Tratadas com Câncer de Mama de um Hospital do Extremo Sul Catarinense/
Ângeles Meller Vitali Buzanelo; orientador, Juliano Ferreira; coorientadora, Raquel Tonello- Florianópolis, SC, 2016.
72p. ; 21cm

Dissertação (mestrado profissional) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Biológicas. Programa de Pós-Graduação em Farmacologia.

Inclui referências.

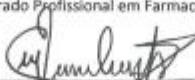
1. Farmacologia. 2.Dor. 3. Câncer. 4. Opioides. 5. Tratamentos oncológicos. I. Ferreira, Juliano. II. Tonello, Raquel. III. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Farmacologia. IV. Título.

"Análise Do Consumo De Opioides Em Pacientes Tratadas Com Câncer De Mama De Um Hospital Do Extremo Sul Catarinense"

Por

Ângeles Meller Vitali Buzanelo

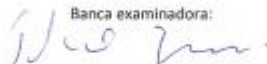
Dissertação julgada e aprovada em sua forma final pelos membros titulares da Banca Examinadora (06/MPFMC/UFSC) do Programa de Pós-Graduação em Mestrado Profissional em Farmacologia - UFSC.



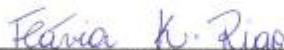
Prof(a). Dr(a). José Eduardo da Silva Santos

Coordenador(a) do Programa de Pós-Graduação em Mestrado Profissional em Farmacologia

Banca examinadora:



Dr(a) Juliano Ferreira (Universidade Federal de Santa Catarina)
Orientador(a)



Dr(a) Flávia Karine Rigo (Universidade do Extremo Sul Catarinense)



Dr(a) Alcibia Helena de Azevedo Maia (Universidade Federal de Santa Catarina)



Dr(a) Alfeu Zanotto Filho (Universidade Federal de Santa Catarina)

Florianópolis, 19 de dezembro de 2016.

Dedico este trabalho a vocês que sempre fizeram acreditar na realização dos meus sonhos. Meus pais Hugo e M^a Cristina e em especial a você Paulo Cezar meu esposo.

“Somos aquilo que pensamos. Tudo o que
somos é resultado de nossos pensamentos.
Por meio deles construímos o mundo.”
(Dhammapada)

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus, por abrir meus caminhos e me dar força para seguir em frente.

Em especial aos meus pais Hugo e Maria Cristina, pelo afeto e paciência, qual tiveram por mim.

Ao meu irmão Felipe e a minha querida avó Cristina, que incentivam a buscar e lutar pelos meus sonhos.

Ao meu querido e amado esposo, Paulo Cezar, pela ajuda e por agüentar meus momentos de ansiedade e estresse nestes anos que me dediquei ao mestrado.

Muito especialmente agradeço ao meu orientador Doutor Juliano Ferreira, que me possibilitou aprendizagens e oportunidades únicas, e mostrou os desafios que a ciência precisa ter e tem.

A Professora Doutora Raquel Tonelli, minha co-orientadora, pela dedicação, carinho, e por ter me recebido para realização deste trabalho.

Aos Professores Doutores Felipe Dal Pizzol e Danusa Damásio, coordenadores do Centro de Pesquisa do HSJ, por incentivar a pesquisa, e pela amizade que se enraizou no decorrer desses anos.

Aos meus queridos colegas mestrandos (Ana, Cris, Inês, Thiago e Suelen) e a todos os professores do Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, em especial ao Prof^o Doutor José Eduardo da Silva Santose e a Prof^a Doutora Áurea Elizabeth Linder, os quais estiveram a maior parte dos encontros conosco. Por tudo o que aprendi e por partilhar a construção de um sonho e conhecimento.

O meu muito obrigado à família UFSC que tenho. Gratidão a todos que indiretamente me ajudaram neste sonho.

RESUMO

A dor é um sintoma frequente em pacientes com câncer, reduzindo sua qualidade de vida, e está relacionada não somente ao tumor, mas também aos vários tratamentos e procedimentos aos quais os pacientes oncológicos estão sujeitos. Os medicamentos opioides são importantes componentes na terapêutica da dor oncológica. Embora tenham efeitos benéficos, eles também podem causar uma gama de efeitos adversos em pacientes, incluindo recentemente preocupações sobre os seus efeitos sobre a função imunológica, o crescimento do câncer, e até mesmo o seu impacto na sobrevida. Apesar do Brasil ter um grande número de pacientes com câncer, estudos sobre o impacto do uso de opioides na sobrevida de pacientes com câncer no Brasil são inexistentes. Assim, o objetivo do presente estudo foi verificar retrospectivamente se o consumo continuado de opioides interfere com a mortalidade de pacientes oncológicos de um hospital geral de alta complexidade do extremo sul catarinense. Foram acompanhados 69 pacientes (todas do sexo feminino com câncer de mama) por um período de doze meses fazendo uso de opioide fraco (codeína, N=25) ou opioides fortes (morfina e metadona, N=44). No início da análise, o estadiamento da doença e as faixas etárias dos pacientes não foram diferentes entre os dois grupos, com exceção a uma maior proporção de pacientes acima de 65 anos no grupo de pacientes que recebeu opioides fortes. Por outro lado, pacientes com uso de opioide fraco tiveram uma maior ausência de metastases, um menor tempo de diagnóstico e um menor uso de antiinflamatórios não esteróides (AINES) do que usuários de opioides fortes. Adicionalmente, pacientes consumiram por um maior número de meses opióides fortes (mediana de 12 meses) do que o opióide fraco (mediana de 6 meses). Quando ajustados para equivalentes diários de morfina, o consumo de opióides foi aproximadamente 24 vezes maior em pacientes utilizando opióides fortes (média de 2.427 ± 366 mg) em comparação ao opioide fraco (média de 99 ± 9 mg) no período analisado. O consumo mensal de opioides fraco ou forte foi regular não existindo variações de consumo entre os 12 meses avaliados. Além disto, não foi observada variações no consumo de opioides em relação ao estadiamento da doença. Apesar de não

terencontradas diferenças no consumo de opioides fracos nas diferentes faixas etárias, pacientes das faixas etárias de 35-45 anos e acima de 65 anos consumiram mais opioides fortes do que pacientes na faixa etária de 56-65 anos. Durante este período, a sobrevivência dos pacientes que fizeram uso de opioide fortes (93 %) não foi diferente da dos pacientes que usaram opioide fraco (88 %), com uma taxa de risco de 0,53 (0,10-2,85). Além disto a análise multivariada dos dados indicou que o consumo de opioides maior do que 500 mg/dia, o tratamento invasivo nas pacientes, o uso de AINES e o tempo de diagnóstico acima de 1 ano foram variáveis independentes relacionadas com a razão de chances (*odds ratio*) de mortalidade em pacientes que usaram opioides fortes. Não foram encontradas variáveis significativamente relacionadas à razão de chances no grupo que recebeu opióides fracos. Avaliados conjuntamente, nossos dados demonstram que o uso de opióides fortes ou fracos parecem não alterar a sobrevivência de pacientes com câncer de mama na população e no período avaliado.

Palavra chave: Dor. Câncer. Opioides. Tratamentos oncológicos. Quimioterapia.

ABSTRACT

Pain is the most frequent symptom in cancer patients, reducing their life quality, and is associated not only with tumor progression but also with the various treatments and procedures to which oncological patients are subjected. Opioid drugs are important components of the oncological-related pain therapeutics. Even though opioids have beneficial effects, they may also cause a myriad of adverse effects in patients, which include recent concerns on their possible effects on immunological aspects, cancer progression and patient survival rates. Although Brazil has a large number of cancer patients, studies on the impact of opioid use on Brazilian cancer patients survival rates are non-existent. Therefore, the present study aimed to retrospectively verify if continued use of opioids interferes with the mortality rate among oncological patients from a high complexity general hospital in the southernmost region of Santa Catarina. 69 female breast cancer patients were followed up throughout the course of 12 months while making use of a weak (codeine, N= 25) or strong opioids (morphine and methadone, N= 44). At baseline, disease staging and patients age groups were not different the two groups studied, except for a greater proportion of patients older than 65 years in the group receiving strong opioids. On the other hand, patients treated with weak opioids had a greater absence of metastasis, shorter diagnostic time and lower usage of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) than strong opioid users. In addition, patients consumed strong opioids for more months (12-month median) than they did weak opioids (6-month median). When adjusted for daily morphine equivalents, opioid consumption was approximately 24-fold higher patients making use of strong opioids (mean $2,427 \pm 366$ mg) when compared to the weak opioid consumption (mean of 99 ± 9 mg) in the analyzed period. Monthly consumption of either weak or strong opioids was regular and there were no variations throughout the course of 12 months. Furthermore, no variation in opioid consumption was observed in relation to disease staging. Although there was no difference in weak opioids consumption among the different age groups studied patients aged 35-45 years and older than 65 years consumed more strong opioids than patients in the age range of 56-65 years. During this period, the survival rate of patients who used strong opioids (93%) was

not different from that of patients who used weak opioids (88%), with a risk ratio of 0.53 (0.10-2.85). In addition, multivariate analysis of the data indicated that opioid consumption greater than 500 mg / day, invasive treatment procedures, use of NSAIDs and diagnostic time over 1 year were independent variables related to mortality odds ratio in patients who used strong opioids. No variables that were significantly related to odds ratio were found in the weak opioids-treated group. Taken together, our data demonstrate that strong or weak opioids' use does not appear to alter the survival rates of breast cancer patients, considering the population and period evaluated.

Keywords: Pain. Cancer. Opioids. Oncological treatments. Chemotherapy.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 - Diferentes tipos de estadiamento tumoral (TNM) no câncer de mama. Extensão anatômica da doença por base na avaliação clínica por base de evidências obtida antes dos tratamentos, tais como: exames físicos, diagnósticos por imagem, biopsias e exploração cirúrgicas. As localizações anatômicas classificam e definem o tipo de tumor e seu grau de tamanho crescente e/ou extensão local como tipo de tumor, região quadrante mamário, e invasão para os linfonodos.....28
- Figura 2 - Escada Analgesica para tratamento de Dor. Dividida em: Grau/Degrau 1 Leve (tratamento com anti-inflamatórios não esteroidais com paracetamol); Grau /Degrau 2 Moderada (tratamento com adjuvantes de codeína e anti-inflamatório não esteroidais); Grau/ Degrau 3 (tratamento com morfina, metadona e adjuvantes).....31
- Figura 3 - Efeitos dos opióides atuando nos diferentes receptores.33
- Figura 4 - Percentual de pacientes por tipo de câncer que fizeram tratamento com morfina para dor entre o período de Janeiro de 2009 à dezembro de 2013.43
- Figura 5 - Tempo de uso continuado dos fármacos opióides fortes ou fracos durante o ano de 2009. Cada ponto representa o tempo de consumo de cada um dos pacientes em ambos os grupos, as linhas verticais a mediana e a linha horizontal o intervalo interquartil. * $P < 0,05$ entre os grupos, teste de Mann-Whitney.....47
- Figura 6 - Consumo diário dos fármacos opióides fortes ou fracos durante o ano de 2009. Cada ponto representa o consumo de cada um dos pacientes em ambos os grupos, as linhas horizontais a média e as linhas verticais o erro padrão da média. ** $P < 0,01$ entre os grupos, teste "t" de Student não pareado.48
- Figura 7 - Consumo diário dos fármacos opióides fortes ou fracos em todos os meses avaliados no ano de 2009 (A) e em relação ao estadiamento da doença (B). Cada barra representa a média e as linhas verticais o erro padrão da média. Nenhuma diferença estatisticamente.49

Figura 8 - Consumo diário dos fármacos opióides fortes ou fraco entre as diferentes faixas etárias dos pacientes. Cada barra representa a média e as linhas verticais o erro padrão da média. *P<0,05 comparado a faixa etária de 56-65 anos, ANOVA de duas vias segui..... 50

Figura 9 - Curva de sobrevivência dos pacientes que fizeram uso de opióides forte e fraco no período de um ano. Opióide fraco (codeína) n=25, Opióides forte (morfina e metadona) n=44 51

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Efeitos colaterais dos opioides	34
Tabela 2 - Dados demográficos e clínicos das pacientes que utilizaram opióides fortes ou fracos em 2009	45
Tabela 3 - Análise multivariada das variáveis demográficas ou clínicas referentes ao Consumo diário de opióides fortes durante um período de 1 ano (2009).....	52
Tabela 4 - Análise multivariada das variáveis demográficas ou clínicas referente ao Consumo diário de opióide fraco durante um período de 1 ano (2009).....	54

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

SNC	Sistema Nervoso Central
SNP	Sistema Nervoso Periférico
CCRV	Canais de Cálcio Regulado por voltagem
GI	Sistema Gastrointestinal
AINES	Antiinflamatório Não Esteroidais
OMS	Organização Mundial da Saúde
TMN	Fator de Estadiamento Tumoral
DRG	Gânglio da Raiz Dorsal
IASP	Associação Internacional para Estudo da Dor
CPR	Comprimidos
UNACON em Oncologia	Unidade de Atendimento de Alta Complexidade
AMREC Carbonífera	Associação dos Municípios da Região
AMESC Catarinense	Associação dos Municípios do Extremo Sul
AMUREL	Associação dos Municípios da Região de Laguna
SUS	Sistema Único de Saúde
HIO	Hiperálgia induzida por opioides

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	23
1.1	DOR	23
1.2	DOR RELACIONADA AO CÂNCER	25
1.3	DOR NA TERAPIA DE QUIMIOTERÁPICOS	29
1.4	TRATAMENTO DA DOR ONCOLÓGICA	30
1.5	USO DE OPIOIDES POR PACIENTES ONCOLÓGICOS	32
2	OBJETIVOS	37
2.1	OBJETIVO GERAL	37
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	37
3	MATERIAL E MÉTODOS	39
3.1	TIPO DE ESTUDO	39
3.2	LOCAL DO ESTUDO	39
3.3	COLETA DOS DADOS	39
3.4	ANÁLISE DOS DADOS	40
4	RESULTADOS	43
5	DISCUSSÃO	56
6	CONCLUSÃO	61
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	63

1 INTRODUÇÃO

1.1 DOR

A dor é um dos principais motivos pela busca de atendimento médico nos serviços de saúde (KATZ, 2002). É considerada uma experiência complexa, que envolve não somente a transdução de estímulos nocivos, mas também possui componentes cognitivos e emocionais (JULIUS e BASBAUM, 2001).

Segundo a Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP), a dor é definida como uma experiência sensorial e emocional de sentimento desagradável associado a lesão real, ou potencial (MESKEY e BOGDUK, 1994). Atua como um sistema de alerta em resposta a uma lesão, ativando um mecanismo de proteção do organismo (BREIVIK et al, 2006). Envolve a transdução de estímulos nocivos, cognitivos e emocionais (JULIUS e BASBAUM, 2001). Estes estímulos atuam detectando e minimizando contato com estruturas que oferecem risco ao local lesionado como objetos quentes, frios ou cortantes (WOOLF, 2010). A ativação do sistema imunológico no local lesionado também pode desencadear um aumento da sensibilidade sensorial local, auxiliando na recuperação da região atingida do corpo (WOOLF, 2010). Diferente da dor nociceptiva, uma segunda forma de dor, denominada dor inflamatória, tem função primordial de proteger o organismo (função fisiológica), mas pode perder esta função quando não existe resolução da inflamação (função patológica) (BASBAUM et al, 2009).

Entretanto, há outra maneira de a dor se manifestar, com um propósito de proteção, esse através do sistema imunológico (dor inflamatória), qual induz uma lesão tecidual ou uma infecção. Ocorre um aumento da sensibilidade sensorial, onde cria uma situação que desestimula o contato físico e o movimento, auxiliando a recuperação da região atingida do corpo (WOOLF, 2010).

De acordo com a sua duração e intensidade (leve, moderada ou intensa), a dor é comumente descrita como dor aguda e dor crônica. As dores agudas estão incluídas nos diagnósticos e de pré-diagnóstico de situações como pós-cirúrgica, pós-traumática, e de encefálicas, sendo considerada a dor mais tratada na clínica (CARR e GOUDAS, 1999). Apesar de

a dor aguda possuir tratamento adequado em várias situações, em algum quadro a dor aguda pode ser de difícil tratamento, como por exemplo: após administração de quimioterápicos (COUCEIRO et al 2009). Entretanto, quando o organismo não é capaz de produzir resolução de uma lesão ou quando a doença mantiver a dor após a resolução da lesão, a dor é definida como dor crônica (ASHBURN e STAATS, 1999).

A dor crônica define-se como uma dor persistente de mais de 120 dias de duração, sendo uma dor que responde parcialmente ou não responde a tratamentos, pode ser definido como dor patológica, não apresentando como sintoma originado por algum distúrbio, porém como um estado de doença no sistema nervoso, levando à lesão (FEAR, 2010).

A dor crônica ocorre comumente em alguns estados de lesão tissular, como em articulações no caso das artrites e em nervos no caso das dores neuropáticas. A dor crônica ainda pode ocorrer condições em que não há dano ou inflamação aparente, como na fibromialgia e alguns tipos de dor de cabeça (WOOLF, 2010).

No processo do sintomas de dor, é importante saber esta diferenciação do processo doloroso, precisamente a dor envolvida pela nocicepção, já que envolve características cognitivas e emocionais, além de fatores sensoriais. Assim a nocicepção é um conjunto de estímulos nocivos no cérebro, que compoem o processo sensorial da dor (BASBAUM e JESSEL 2000).

A detecção dos estímulos capazes de induzir dor (nociceptivos) é realizada por subtipos específico de fibras sensoriais, ou nociceptores (BASBAUM et al., 2009). As fibras sensoriais aferentes primárias são formadas por neurônios sensoriais, onde o corpo celular encontra-se no gânglio da raiz dorsal (DRG- para neurônios que inervam grande parte do corpo), trigeminal (para neurônios que inervam a cabeça) ou nodoso (para neurônios que inervam vísceras). São neurônios pseudo-unipolares, possuem um ramo axonal periférico e central que inerva seu órgão alvo e a medula espinhal, e então são capazes de detectar a informação na periferia e transmitir a estruturas centrais (MANTYH, 2006; BASBAUM et al., 2009).

Estímulos nociceptivo mecânicos, térmicos ou químicos, ativam os nociceptores na periferia e geram então um potencial de ação que é conduzido até o corno dorsal da medula espinhal

(sobretudo as lâminas I, II e IV), onde então ocorre a liberação de neurotransmissores excitatórios, principalmente substância P (SP) e glutamato, que estimulam neurônios de segunda ordem. Esses neurônios de segunda ordem formam vias que irão distribuir informações para circuitos cerebrais (Loeser e Treede, 2008; Basbaum et al., 2009).

Existem três principais subtipos de grupos de classificação de fibras em critérios de anatomia e funcional as aferentes mielinizadas, as pouco e desmielinizadas. As primeiras são de grande diâmetro (A β) e medeiam a transmissão rápida dos estímulos sensoriais inócuos ou não nocivos (estímulos proprioceptivos). As duas últimas possuem corpos celulares de diâmetro pequeno e médio, denominadas de fibras C e as A δ , transmitem estímulos geralmente nocivos de maioria mais lenta (JULIUS e BASBAUM, 2001).

Neurônios sensoriais e do corno dorsal da medula espinhal estão ativamente envolvidos nos estágios iniciais de dor. A compreensão dos mecanismos de funcionamento destes dois sítios demonstra alvos potenciais de novas terapias para alívio da dor (WOOLF E BASBAUM, 1999). Além destes sítios, a dor é claramente uma experiência subjetiva gerada em centros supra espinhais e integralmente associada em comportamento cognitivo e emocional. Os processos dolorosos são frequentemente fenômenos apresentados por indivíduos acometidos por doenças inflamatórias como artrites, lesões em nervos como nas dores neuropáticas, e as originadas por terapia antineoplásica, e por diferentes tipos de câncer (DOUGHERTY et al., 2004; MANTYH et al., 2002, 2006).

1.2 DOR RELACIONADA AO CÂNCER

Entre as doenças o câncer é o que apresenta uma percepção alterada de estímulos sensoriais. É estimado que mais de 10 milhões de pessoas são diagnosticadas com câncer a cada ano, e calcula-se que até 2020 esses valores tendem aumentar para 15 milhões de novos casos (IBGE, 2015).

Com o aumento da prevalência do câncer, a melhora no diagnóstico e no tratamento vêm acompanhadas de resultados significantes para sobrevivência dos pacientes (MANTYH, 2006). O câncer faz parte de um grupo de doenças com morbidade e mortalidade elevada. No Brasil, o câncer é a terceira causa mais

freqüente de morte nos dois sexos e a segunda causa para sexo feminino (FONSECA, 1992).

Para muitos portadores de câncer, a dor é o primeiro sinal da neoplasia, onde cerca de 80% das vezes, o processo patológico só é identificado em fase muito avançada, quando a doença de mau prognóstico e a dor muito freqüente (MAURICE, 1991). A dor associada ao câncer pode surgir a partir de diferentes processos, tanto por envolvimento direto ao tumor, como resultado de procedimentos terapêuticos e de diagnósticos (biopsias), e ainda com efeitos colaterais de toxicidade relacionada a terapias utilizadas ao tratamento do câncer, entre elas pelos protocolos de tratamentos como: quimioterapia, hormonioterapias, cirurgias e radioterapia (MANTYH, 2006).

A lesão tecidual causada pelo tumor pode originar o desenvolvimento da sensibilização periférica, levando uma anormalidade de estímulos sensoriais pelos nociceptores (MANTYH, 2002). Gerando a sensação de dor, que é mantida parcialmente ativa a sensibilização central em que alterações neuroquímicas na medula espinhal e cérebro promovem um aumento de transmissão da informação nociceptiva (MANTYH, 2006).

A existência permanente deste sintoma de dor nos pacientes também dificultam a adesão do tratamento terapêutico na crise dolorosa, onde o maior temor para pacientes com câncer e seus familiares, é a falta de tratamento adequado para alívio da dor, quando não controlada, este impacto de dor pode ser profundo. O objetivo da terapia da dor oncologia é proporcionar um alívio ao paciente, para que possam tolerar o percursos de abordagens terapêuticas, diagnósticos para tratamento ao câncer, e dar uma qualidade de vida para os pacientes (TAY e HO, 2009). Contudo, o alívio de sintomas da dor pode ter um impacto positivo no entanto o percurso da patologia gera um fator negativo, uma vez que afeta o crescimento e a metástase de células tumorais (PAGE et al., 1993; SASSAMURA, 2001). A incidência e a intensidade da sensação dolorosa tendem a aumentar com a progressão do tumor, de fato 75-95% dos pacientes com metástase ou com câncer em estágio avançado apresentam algum tipo de dor, esta podendo variar de dor moderada a intensa e desenvolvimento de dores neuropáticas (MERCADANTE, 1999; MEUSER et al., 2001). O tumor primário na maioria dos casos são tratado cirurgicamente, logo após a um

tratamento multivariado de quimioterapias ou de radiação (radioterapia), assim estes tratamentos podem ser os responsáveis na produção de algum tipo de dor ao longo da doença, ou propriamente a metástase da doença (CHRISTO,2008).

O câncer de mama é a neoplasia qual pode caracterizar-se em estrutura celular benigna ou maligna, mais comum nas mulheres, e a segunda maior causa de dor após o câncer de pulmão. Geralmente as mulheres desenvolvem sintomas dolorosos por redução funcional e alteração emocional (FABRO et al 2012).

A relação da dor no câncer de mama, esta principalmente nas regiões que foram lesionadas, com: intervenção cirúrgica e a não cirurgica quando há invasão do tumor, em regiões como: axila, região medial do braço, parede anterior do tórax do lado afetado (COUCEIRO et al 2009).

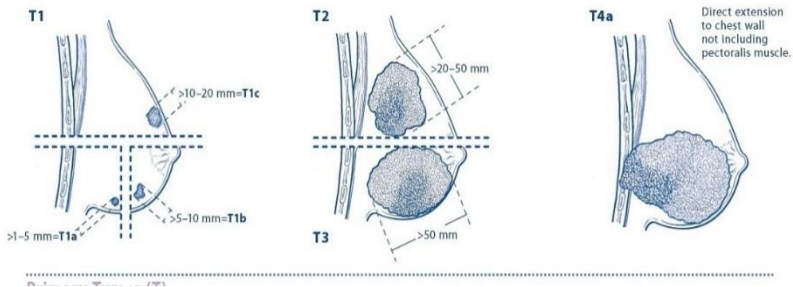
A dor é descrita como súbita, intensa e associada ao distúrbio neurológico que se dá ao excesso de sensibilidade do órgão e da região lesionada a qualquer tipo de estímulo. O aumento da intensidade das sensações se acompanha, em geral, de exaltação dos reflexos tendinosos, maior excitabilidade da sensibilidade fisiológica e aceleração do ritmo dos processos psíquicos. Nos estados de grande ansiedade, de fadiga ou esgotamento, por exemplo, onde a capacidade adaptativa está comprometida, imediatamente após cirurgia, ou de seis meses até um ano após a intervenção. (VILHOLM,2008). Um dos exames com maior precisão ao fator de localização estrutura tumoral e até mesmo um auxílio para suspeita da dor, é o exame de classificação de estadiamento tumoral (TNM).

A American Joint Committee on Cancer (AJCC) e a União Internacional de Controle do Câncer (UICC), utilizam o sistema de classificação de estadiamento do cancer (TNM), como uma ferramenta para estadiar diferentes tipos de câncer. A prática de dividir os casos de câncer em grupos, de acordo com os dados do TNM (Figura 1), surge do fato de que as taxas de sobrevivência estavam maiores que de os casos quais as doenças eram localizadas. (GREENE FL 2002).

O estadiamento do câncer (TNM), dentro da técnica clínica é a análise do estágio da doença, onde o diagnóstico, pode ser um reflexo não somente da taxa de crescimento e extensão da neoplasia, mas também o tipo de tumor e da relação do tumor-

hospedeiro (HENSON MK et. al 2001). Assim, a análise do estadiamento é a descrição clínica para obter a classificação do tumor como: Localização anatomica, extensão clínica e patologica, duração os sinais como dores, tipo de grau histologico, e determinação para clinica ao tratamento. (GREENE FL, 2002).

Figura 1 - Diferentes tipos de estadiamento tumoral (TNM) no câncer de mama. Extensão anatômica da doença por base na avaliação clínica por base de evidências obtida antes dos tratamentos, tais como: exames físicos, diagnósticos por imagem, biopsias e exploração cirúrgicas. As localizações anatômicas classificam e definem o tipo de tumor e seu grau de tamanho crescente e/ou extensão local como tipo de tumor, região quadrante mamário, e invasão para os linfonodos.



Fonte: American Joint Committee on Cancer, 7 ed, 2009.

A classificação do TNM para câncer de mama é realizado somente para carcinomas, este contribui ao tratamento inicial, através de confirmação histologica da doença além de ajudar a diagnosticar um câncer em estágio inicial podendo consistir em tratamento com protocolos cirurgicos e radioterapicos, enquanto um câncer em fase mais avançado pode precisar de protocolos mais complexos como quimioterapia e tratamento adjuvante (WITTEKIND, CH et al 2001).

Os sistema de estadiamento baseia-se na extensão anatômica da doença, sendo seguida por características de classificação neoplasicas como: características do tumor primario (T), características de linfonodos (N) e presença ou ausência de metastase à distância (M). Nestes, pãmetros de graduação quando agrupadas as características, elas ficam distribuidas em estágios que varia em grau I a IV, logo recebem graduação de T0

a T4 para nível de evolução da doença (American Joint Commettee on Cancer, 7 ed, 2009). Além do desenvolvimento do tumor, bem como os procedimentos cirúrgico para retirada do tumor, a quimioterapia, radioterapia ou hormonioterapia também pode causar dor ((VILHOLM, 2008). Dentre estestratamentos, a quimioterapia é um fator muito importante para a produção de dor em pacientes oncológicos, pois muitas delas possuem potencial de neurotoxicidade (SIGN, 2000). Onde esta leva complicações, como a função da dor provocar um agravamento do prognostico ou morte próximas, diminuição do bem estar, da autonomia, da qualidade de vida e o aumento do sofrimento físico e mental (EISENBERG, E. et al, 2005).

1.3 DOR NA TERAPIA DE QUIMIOTERÁPICOS

Na tentativa de combater o tumor, uma das terapias mais utilizadas é a terapia com medicamentos quimioterápicos, isso se torna um fator mais determinante e importante para sobrevivência e qualidade de vida para os pacientes (QUASTHOFF e HARTUNG, 2002). O aprimoramento de novos agentes quimioterápicos tem avançado e muito para promover uma sobrevida aos pacientes, porém este progresso tem seu fator negativo, no sistema nervoso, que freqüentemente é alvo na terapia de indução a toxicidade (MANTYH, 2006).

Os agentes antineoplásicos apresentam uma margem segura de neurotoxicidade, porém para algumas drogas, como o grupo dos taxanos propriamente o paclitaxel, a neurotoxicidade é o fator significativo na clinica. Sua dose é limitante e muitos pacientes têm complicações no tratamento, podendo tornar-los suscetíveis ao desenvolvimento de dor provocada pela neuropatia sensorial (SCRIPTURE et al, 2006; WINDEBANK e GRISOLD, 2008).

A manifestação de toxicidade é a síndrome dolorosa crônica, com característica de dor neuropática, esta observada ao longo do tratamento com alguns antineoplásicos (POLOMANO e BENNETT, 2001; SIAU et al, 2006; LOPRINZI et. al 2011). As lesões ou alterações dos neurônios sensoriais induzidas pelos agentes quimioterápicos podem contribuir para mialgias, alodínia mecânica e ao frio, este observados nos pacientes que recebem o tratamento (POSTMA, et al., 1995). As fibras mielinizadas A β , que normalmente conduzem estímulos

não nocivos (como leve toque e vibração), freqüentemente são lesionadas quando administrado alguma terapia de antineoplásico, incluindo o paclitaxel (POSTMA, et al 1995, DOUGHERTY et al. 2004).

Até o momento não existe medicamento validado para controlar ou evitar esta síndrome dolorosa causada nos pacientes em tratamento com paclitaxel, (GORDON et al, 1997; LOPRINZI et al 2011). Entre os principais medicamentos utilizados na clínica para alívio da dor estão os de classe opióides, indicado para tratamento de dores moderadas e intensas (ANGST e CLARK, 2006; ROSENBLUM et al., 2008; TRESCOT et al, 2008).

1.4 TRATAMENTO DA DOR ONCOLÓGICA

O perfil multifatorial e a complexidade dos mecanismos envolvidos na geração e manutenção da dor oncológica, provável 10 – 20% dos pacientes morrem sem o alívio deste sintoma de dor (TAY e HO, 2009). Com esta preocupação a Organização Mundial de Saúde (OMS), propôs diretrizes para a dor relacionada ao câncer, onde lançou “Guia para Tratamento Da dor no Câncer”, sendo proposta, de criar a escala analgésica de três de graus para estratégia terapêutica no alívio da dor oncológica. Pelo guia, inicialmente são indicados os antiinflamatórios não esteroidais (AINES), para o alívio da dor, caso exista a persistência é proposto o uso de opióides fracos, como a codeína, esta indicada à dor moderada.

Logo, se a dor persistir, o opióides fracos é substituído para um opióides fortes como morfina, metadona, estes indicados para sintoma de dor grave (ZECH et al. 1995).

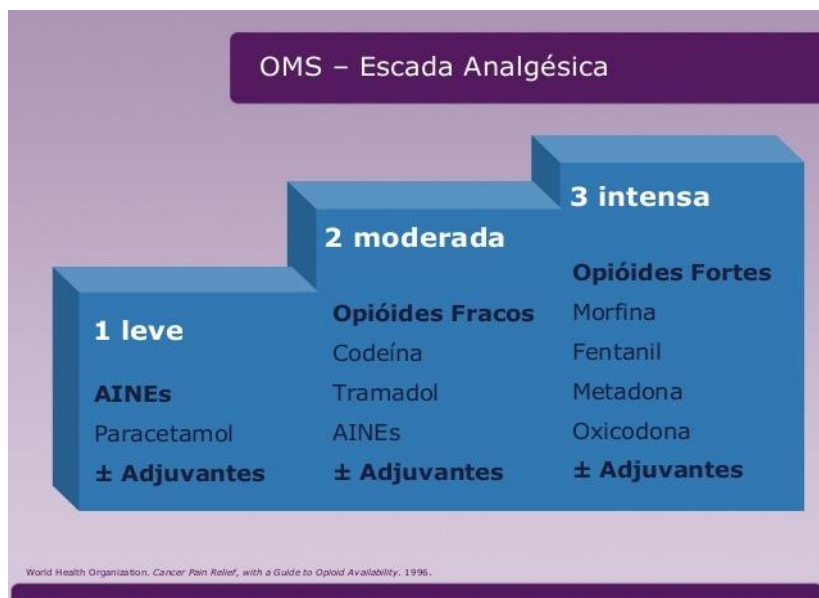
No entrando, a utilidade da escala analgésica comprova que quase 50% dos pacientes com a dor, atingiram o nível final de melhora. Logo, a significância desta porcentagem apresenta efeito adverso intolerável ou ineficaz no controle adequado da dor, esse por estar relacionada à terapia dos medicamentos quimioterápicos (CHRISTO et al 2008).

A estimulação da dor é um grande impacto ao doente oncológico, significando agravamento ao seu tratamento (NCCN 2005). O fator de a escada analgésica ser utilizada, para amenizar uma caracterização de sintomas da dor oncológica se determina como: Localização, intensidade, tipo (somática,

viseral, neuropática), início, duração (variação), fatores de alívio e agravamento, etiologia (relacionada com a neoplasia). Determina o grau de tratamento analgésico. (GOULARY, G 2005).

Se a dor persistir ou agravar deve-se otimizar as doses dos fármacos, porém existem estudos que demonstram que 70-90% dos doentes com dor tratados conforme a escala da dor obtiveram analgesia eficaz, havendo ainda 10-30% dos pacientes com dor não controlada. (SIGN, 2000).

Figura 2 - Escada Analgésica para tratamento de Dor. Dividida em: Grau/Degrau 1 Leve (tratamento com anti-inflamatórios não esteroidais com paracetamol); Grau /Degrau 2 Moderada (tratamento com adjuvantes de codeína e anti-inflamatório não esteroidais); Grau/ Degrau 3 (tratamento com morfina, metadona e adjuvantes).



Fonte: World Health Organization. Cancer Pain R, with a Guide to Opioid Availability, 7 ed, 2009

Assim, a OMS, sugere uma organização e padronização da escala analgésica, para tratamento de dor, baseando-se em uma escada de três degraus de acordo com a intensidade de dor que o paciente apresenta. (Figura 2). O primeiro degrau corresponde à dor “ligeira”, devendo ser tratada com analgésicos

não opióides (AINE e paracetamol/ dipirona), o segundo degrau corresponde a dor moderada, estando indicados os opióides fracos (codeína, tramadol), e no terceiro degrau, para dor severa, estão indicados os opióides fortes (morfina, fentanil, metadona). Com o decorrer da intensidade da dor, a terapêutica deve ser iniciada no patamar correspondente com o relato do paciente.

1.5 USO DE OPIOIDES POR PACIENTES ONCOLÓGICOS

Para tratamento do sintoma de dor, os receptores opióides tem sido o alvo para analgesia, por milhares de anos e continuam sendo o mais utilizado dos analgésicos na clinica atual (TRESCOT et al, 2008). Os receptores opióides são amplamente expressos via sistema nervoso central (SNC) e periférico (SNP), onde regulam diversas funções fisiológicas, como a respiração, o sistema gastrointestinal, euforia, dependência e resposta imunológica e endócrina, entretanto o desempenho de receptor na dor, este expresso pela modulação da dor, através da ativação dos receptores opióides (TRESCOT et al 2008; AL-HASANI e BRUCHAS, 2011; BIAN et al., 2012).

O sistema opióides possui de três receptores: MOR (mu ou μ), DOR (delta ou δ) e KOR (kappa ou κ) responsáveis por diversas funções biológicas (Figura 3). São receptores acoplados a proteína G, sua ativação a esses receptores, é através da proteína G inibitória (G_o/G_i), onde causa a inibição dos canais de cálcio regulados por voltagem (CCRV), ativação dos canais de potássio bloqueando a liberação de neurotransmissores, causando uma redução na excitabilidade neuronal, levando a dor ser controlada (TRESCOT et al, 2008; AL-HASANI e BRUCHAS, 2011; BIAN et al., 2012).

Figura 3 - Efeitos dos opióides atuando nos diferentes receptores.

Receptor	Funções
μ (miu)	Analgesia supra-espinal e espinal Sedação Depressão respiratória Motilidade gastrointestinal reduzida Modulação da liberação de neurotransmissores e hormonas
κ (kappa)	Analgesia supra-espinal e espinal Efeitos psicomiméticos Motilidade gastrointestinal reduzida
δ (delta)	Analgesia supra-espinal e espinal Modulação da liberação de neurotransmissores e hormonas

Fonte: Rang&Dalle 7 Edição

Não é por acaso que poucos analgésicos são tão potentes e eficazes como o grupo de analgésicos opióides. O mais utilizado nesta família está à morfina, considerada tratamento “padrão de ouro”, em dores de intensidade moderada a forte, como as dores relacionada ao câncer (ANGST e CLARK, 2006; STEIN, 2013). Tradicionalmente os opióides são classificados como fracos e fortes, segundo a OMS. Os opióides fortes possuem efeito terapêuticos mais intensos que os opióides fracos. São exemplos de opióides fortes, a morfina e metadona, e de opióides fracos, codeína e tramadol (Schug e Gandham, 2006).

Estudos mostram que os opióides não possuem somente a ação dos receptores cerebrais e medula espinhal, mas também periféricos, podendo intervir em processo inflamatório pela sua atividade imunossupressora (GARCIA et. all, 2012). Apesar de os opióides serem eficazes no tratamento de dor, seus efeitos colaterais continuam sendo fonte de preocupação e limitam com frequência o seu uso (Tabela 1). Os opióides permanecem sendo a base fundamental no tratamento da dor, apesar das tentativas de desenvolvimento de alternativas para o tratamento de analgesia.

Tabela 1 - EFEITOS COLATERAIS DOS OPIÓIDES

EFEITOS COLATERAIS

Depressão Respiratória
Prurido
Náusea e Vômitos
Constipação
Retenção Urinária
Rigidez da Parede Torácica
Supressão de Tosse
Constricção Pupilar
Constricção dos Esfíncteres (GI)
Disforia
Depressão da resposta de estresse
Efeito Cardiovascular
Supressão Imunológica

Fonte: Do autor, 2016.

Entretanto, uma preocupação comum em relação ao uso de opioides é o desenvolvimento de tolerância analgésica e de efeitos adversos, como constipação e síndrome de abstinência, depressão respiratória. Além disso, outro efeito adverso relacionado ao consumo de opioides é a hiperalgesia induzida por opioides (HIO), que recentemente tem despertado interesse e apresenta um número crescente de estudos sobre seu mecanismo e significado clínico (Angst e Clark, 2006; Gallantine e Meert, 2008; Rubovitch, Pick e Sarne, 2009; Greenwood-Van e Standifer, 2008; Low, Clarke e Huh, 2012; Lee et al., 2011). Embora sejam fenômenos clínicos distintos, a tolerância e a hiperalgesia induzidos por opioides, e possivelmente a síndrome de abstinência, podem ter mecanismos relacionados, ao sistema glutamatérgico central (MAO, 2002).

Dependência aos opioides é caracterizada por vários conjuntos de fenômenos fisiológicos e comportamentais, qual resulta em uma compulsão pelo consumo. A síndrome de abstinência é um traço de características, observada após a interrupção ao uso crônico dos medicamentos opioides. Estes sintomas e sinais da abstinência se apresentam com dores de estômago, diarreia, sudorese, elevação da frequência cardíaca, aumento da pressão arterial, disforia, irritabilidade, insônia. Estes

sintomas podem iniciar em 24 horas e podem persistir em um período de uma semana até dez dias (OUYANG et al., 2012; SCAVONE, STERLING e VAN BOCKSTAELE, 2013).

Entre os efeitos colaterais dos opioides, o mais impactante clinicamente é o efeito relacionado ao sistema gastrointestinal (GI). A constipação ocorre em mais da metade dos pacientes que recebem opioides em tratamento (KURZ A. 2003). A constipação, reduz consideravelmente a qualidade de vida do paciente. Estudos mostram que entre 40 – 95% dos pacientes tratados com opioides desenvolvem a constipação, sem assim considerado o efeito adverso mais freqüente causado pelo opioide. O efeito pode ocorrer em período de tempo e dosagem muito pequena, ou seja, o efeito colateral de constipação ocorre também como uma única dose de opioide (KHANSARI, SOHRABI e ZAMANI, 2013; KUMAR, BARKER e EMMANUEL, 2014).

Ao contrário da analgesia, os opioides não produzem tolerância na constipação, devendo este sintoma ser monitorado e tratado. A opção de tratamento para o sintoma de constipação induzida por opioides ainda é limitada, este engloba os agentes laxativos e antagonistas de opioides, porém, não apresentam alívio adequado nos sintomas e está acompanhada de outros efeitos adversos, não proporcionando uma melhora na qualidade de vida dos pacientes (KHANSARI, SOHRABI e ZAMANI, 2013; KUMAR, BARKER e EMMANUEL, 2014). Esse conhecimento se torna essencial para o cuidado de excelência, uma vez que no contexto hospitalar o ato de medicar reveste-se de extrema importância em relação da dor ao uso de analgesia abordada em alguns estudos clínicos, estes não revelaram se existe alguma hipótese onde os medicamentos opioides possam interferir ao tratamento de quimioterapia durante e após o tratamento. (PALMER, 2001).

Os medicamentos opioides são importantes componentes na terapêutica da dor oncológica. Embora tenham efeitos benéficos, eles também podem causar uma gama de efeitos adversos em pacientes, incluindo recentemente preocupações sobre os seus efeitos sobre a função imunológica, o crescimento do câncer, e até mesmo o seu impacto na sobrevida.

Os opioides podem potencialmente afetar a sobrevivência por terem efeitos agudos ou crônicos (BOLAND et al., 2015). Embora existam diferenças entre os opioides, os efeitos agudos

são primariamente por depressão respiratória (isto é improvável empacientes com câncer usando opioides cronicamente) ou, no caso da metadona, por arritmias. Os opioides podem estar potencialmente associados a uma maior sobrevivência devido a melhorias na dor, uma vez que os maiores escores de dor em pacientes com câncer estão associados a uma sobrevida mais curta. Os efeitos crônicos dos opioides sobre a sobrevida podem incluir efeitos no crescimento tumoral, que poderiam ser mediados por efeitos diretos dos opioides em células residentes (incluindo angiogênese ou ações sobre células imunes) ou em células cancerosas (incluindo o desenvolvimento destas células, apoptose e metástases). Uma revisão sistemática recente não encontrou uma associação consistente entre o tratamento analgésico opioide ea sobrevida de pacientes com câncer. Esta evidência vem de estudos de baixa qualidade, por isso deve ser interpretado com cautela. Em vista disso, não há conclusões definitivas sobre se os opioides afetam a sobrevida em pacientes com câncer.

Apesar do Brasil ter um grande número de pacientes com câncer, estudos sobre o impacto do uso de opioides na sobrevida de pacientes com câncer no Brasil são inexistentes. Assim, no setor de oncologia de um hospital de alta complexidade localizado no extremo sul catarinense possui muitos pacientes fazendo uso de opioides juntamente com o tratamento quimioterápico que apresentam reincidência de internação. O tratamento desses pacientes acabam tornando-se mais oneroso, onde pode interferir ao tratamento tendo que trocar o protocolo do tratamento, assim, levando aumento de gastos com outros tratamentos além dos medicamentos antineoplásicos.

Um pesquisa retrospectiva poderia elucidar até onde o consumo de opioides em pacientes com tratamento poderia interferir na evolução do câncer. Assim, essas informações podem contribuir para o aprimoramento e para a atualização das ações de prevenção e tratamento desse problema, permitindo uma melhora na evolução clínica desses pacientes e obter novos protocolos de tratamento para a analgesia na clínica do dia-dia.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar se o consumo de opioides fortes ou fracos interfere na sobrevivência de pacientes oncológicos de um hospital geral de alta complexidade do extremo sul catarinense.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Identificar se o uso de opioides fortes ou fraco altera a sobrevivência em pacientes com câncer de mama;
- b) Avaliar se variáveis clínicas ou demográficas interferem na sobrevivência de pacientes com câncer de mama em uso de fármacos opióides.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 TIPO DE ESTUDO

Esta pesquisa baseou-se na metodologia de um estudo retrospectivo de busca de levantamento de dados quali e quantitativo, transversal com coleta de dados secundários através de um software de uso hospitalar chamado “Tasy”, foi realizada a busca dos prontuários dos pacientes cadastrados no serviço oncológico que utilizaram opióides no período janeiro 2009 a dezembro 2013 de um hospital de alta complexidade localizado no município de Criciúma, Estado de Santa Catarina. Para a realização deste estudo obtivemos aprovação da comissão de ética em pesquisa (CEP) do hospital, sobre o certificado de apresentação para apreciação ética (CAAE) de número 46674115.0.0000.5364.

3.2 LOCAL DO ESTUDO

A pesquisa foi realizada em uma instituição de saúde de âmbito hospitalar de alta complexidade, com atendimento de caráter privativo e filantrópico. Esta instituição hospitalar abrange nos seus atendimentos a população das regiões: AMREC (Associação dos Municípios da Região Carbonífera), AMESC (Associação dos Municípios do Extremo Sul Catarinense) e AMUREL (Associação dos Municípios da Região de Laguna), sendo 43 municípios totalizando uma população estimada em 810 mil habitantes atualmente (IBEG, 2015).

Dentre os atendimentos de alta complexidade, está o atendimento do serviço na clínica oncológica, esse no setor do UNACON (Unidade de Atendimento de Alta Complexidade em Oncologia), o qual caracteriza-se pelo atendimento exclusivo a pacientes com câncer via Sistema Único de Saúde (SUS).

3.3 COLETA DOS DADOS

A coleta dos dados foi realizada no setor do UNACON (Unidade de atendimento de alta complexidade em oncologia), no período de junho de 2015 a janeiro 2016. Foi realizado um levantamento retrospectivo de cinco anos dos pacientes cadastrados no serviço oncológico do período de janeiro de 2009

a dezembro de 2013, através do software “Tasy” no perfil prontuário eletrônico paciente, foi selecionado todos os pacientes que utilizam opióides tipo: morfina 10 mg (cpr), morfina 30mg (cpr), morfina 1ml/120ml (xarope), codeína 30 mg (cpr), codeína 3 mg 120 ml (xarope) e metadona 10 mg (cpr). Para fins de comparação entre os diversos opióides e preparações, a dose de cada medicamento foi convertida à equivalentes da morfina 10 mg (Schug e Gandham, 2006).

Já os dados como marcadores tumorais (TNM) foram analisados através da descrição dos laudos de exames por imagem (ressonânciamagnética, tomografia, ultrassom) e por laudos bioquímicos de marcadores como (CA e CA 125), exames de imuno-histoquímica, anatomopatológico, disponíveis no prontuário eletrônico dos pacientes, esse para obter o graude estadiamento. Neste software “Tasy” no perfil prontuário eletrônico paciente, foram ainda coletadas as informações como: sexo, idade, uso de AINES, tipos de tratamentos invasivos (radioterapia, cirurgia), tratamento não invasivo (quimioterapia, hormonioterapia) e presença de metástase. Esses dados foram transferidos para planilhas do programa Excell, este para ser transferidos ao programa estatístico.

3.4 ANÁLISE DOS DADOS

Os dados foram analisados com o auxílio do software GRAPH PAD Prisma 5.0, para as variáveis quantitativas foram expressas em média seguida do erro padrão da média ou mediana seguida dos intervalos interquartis, quando adequado. Estes dados foram analisados utilizando o teste “t” de Student, a análise de variâncias/ANOVA de duas vias seguida do teste de Sidak ou o teste de Mann-Whitney, quando apropriado. Para alcançar as premissas da análise paramétrica e serem avaliados pelo teste “t” ou ANOVA, os dados de consumo de opióides foram transformados em logaritmo.

Já os dados das variáveis qualitativas foram expressos através de gráficos e tabelas, em valores absolutos e em percentuais. A análise de proporção foi realizada pelo teste do Chi quadrado. A curva de sobrevivência e foi analisada e a taxa de risco (hazard ratio) foi calculada pelo teste de “Log-rank” (Mantel-Cox).

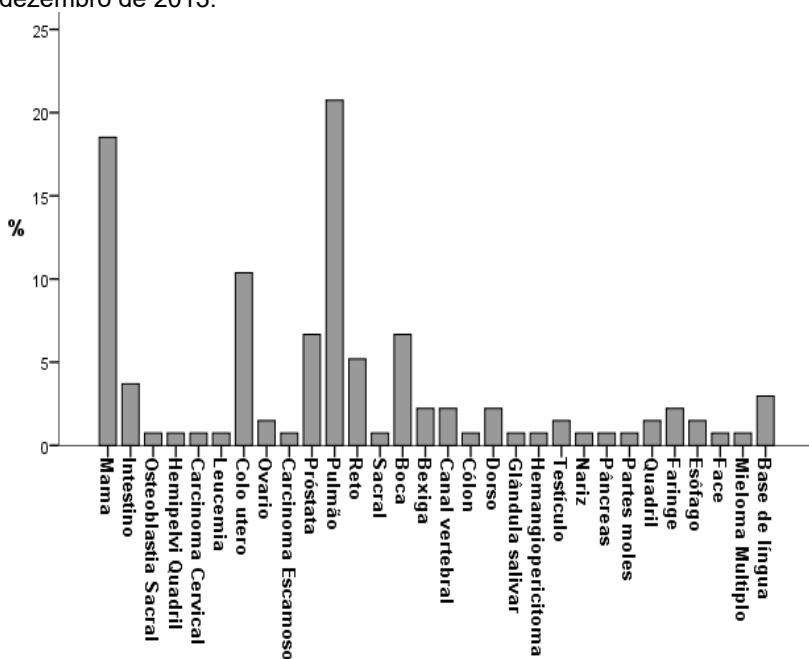
As análises multivariadas foram utilizadas para verificar a associação do desfecho com cada variável independente, utilizando o programa SPSS. Neste caso foram calculadas as razões de chances brutas (crude odds ratios).

Os testes estatísticos foram realizados com um nível de significância $\alpha = 0,05$ e um nível de confiança de 95%.

4 RESULTADOS

O estudo retrospectivo realizado em um hospital de alta complexidade no extremo sul catarinense demonstrou que durante o período de Janeiro de 2009 à dezembro de 2013 foram atendidos o total de 17.311 pacientes pela Unidade de Atendimento de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON). Dentro deste período foram atendidos 1.143 pacientes que utilizaram opióides, porem somente 136 pacientes oncológicos fizeram o uso crônico de morfina período de Janeiro de 2009 à dezembro de 2013. Estes pacientes estavam distribuídos em trinta tipos de câncer (Figura 4). Estes dados confirmam os pacientes oncológicos utilizam a morfina como tratamento da dor oncológica.

Figura 4 - Percentual de pacientes por tipo de câncer que fizeram tratamento com morfina para dor entre o período de Janeiro de 2009 à dezembro de 2013.



Fonte: Do autor, 2016.

Entre os maiores percentuais encontram-se os pacientes em tratamento com câncer de pulmão e mama, ambos com valores relativos a 20% do total de pacientes. Para a escolha do grupo a ser abordado, foi considerado o fato de alguns pacientes com câncer de pulmão serem metastático (incluindo pacientes com câncer primário na mama) e, portanto, mama seria o tipo de câncer mais frequente neste grupo de pacientes em uso de opioides. Assim, selecionamos somente os pacientes com câncer de mama para evitar que o tipo de câncer pudesse influenciar em nossas análises.

Para os pacientes diagnosticadas com câncer de mama, foram posteriormente estratificados por classes dos opioides utilizados: grupo opioide fraco (codeína, utilizado como controle) e fortes (morfina e metadona). Como o grupo controle utilizaram somente codeína por períodos mais curtos (geralmente menos do que um ano), o estudo ficou restrito a um ano somente para o ano de 2009 (ano dentro do intervalo de 2009-2013 onde houve maior número de pacientes em uso de codeína).

Assim, o grupo de dois braços (teste e controle) desta pesquisa ficou em uma população de 44 pacientes de uso somente opioides fortes e 25 pacientes de uso de opioides fracos, totalizando 69 pacientes em tratamento de um ano (2009), com diagnóstico de câncer de mama.

Inicialmente realizamos uma análise das variáveis demográfica e clínicas dos pacientes entre os dois grupos analisados (Tabela 2). No início da análise, o estadiamento da doença e as faixas etárias dos pacientes não foram diferentes entre os dois grupos, com exceção a uma maior proporção de pacientes acima de 65 anos no grupo de pacientes que recebeu opioides fortes. Não houve também diferença entre os grupos em relação ao uso de quimioterapia isoladamente ou associada a hormonoterapia e a realização de tratamentos invasivos (biópsias e cirurgias). Por outro lado, pacientes com uso de opioide fraco tiveram uma maior ausência de metastases, um menor tempo de diagnóstico e um menor uso de antiinflamatórios não esteróides (AINES) do que usuários de opioides fortes.

Tabela 2 - Dados demográficos e clínicos das pacientes que utilizaram opióides fortes ou fracos em 2009

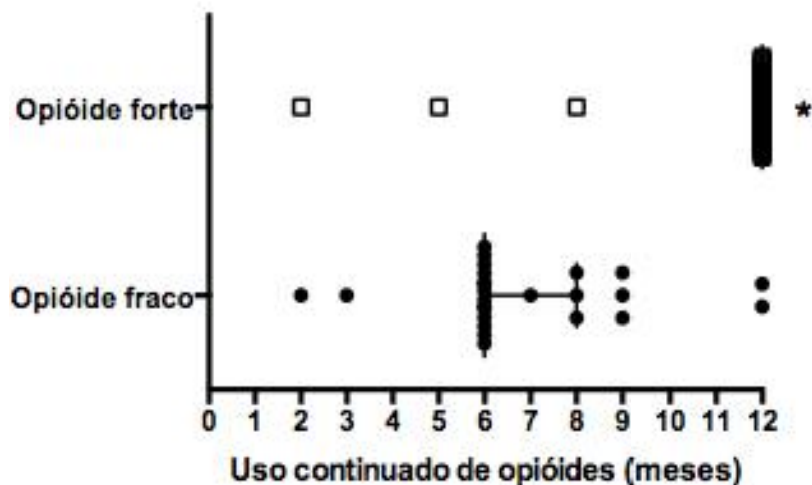
	Opióide fraco (%)	Opióide forte (%)	Chi quadrado	P
Sexo				
Masculino	0	0	-	-
Feminino	25	44	-	-
Estadiamento				
I	12/25 (48%)	15/44 (34%)	0,55	0,46
II	4/25 (16%)	13/44 (30%)	0,98	0,32
III	9/25 (36%)	16/44 (36%)	0,01	0,98
Faixa etária				
35-45	4/25 (16%)	7/44 (15%)	0,01	0,99
46-55	9/25 (36%)	15/44 (34%)	0,01	0,91
56-65	11/25 (34%)	16/44 (36%)	0,17	0,68
>65	1/25 (4%)	13/44 (29%)	4,58	0,03
Metástases				
Presença	11/25 (34%)	41/44 (93%)	1,79	0,07
Ausência	14/25 (56%)	3/44 (7%)	11,71	<0.01

	Opióide fraco (%)	Opióide forte (%)	Chi quadrado	P
Tratamento invasivo				
Sim	24/25 (96%)	37/44 (84%)	0,13	0,71
Não	1/25 (4%)	7/44 (16%)	1,81	0,18
Tratamento antitumoral				
Quimioterapia	21/25 (84%)	29/44 (66%)	0,41	0,52
Quimioterapia+hormônio-terapia	4/25 (16%)	15/44 (34%)	1,55	0,21
Tempo diagnóstico do				
<1 ano	19/25 (76%)	15/44 (34%)	3,59	0,06
>1 ano	6/25 (24%)	29/44 (66%)	4,04	0,04
Uso de AINES				
Sim	2/25 (8%)	29/44 (66%)	9,62	<0,01
Não	23/25 (92%)	15/44 (34%)	5,85	0,02

Fonte: Do autor, 2016.

Em relação ao tempo de uso continuado de opioides, pacientes consumiram por um maior número de meses opioides fortes (mediana de 12 meses) do que o opioide fraco (mediana de 6 meses) (Figura 5). Segue a figura:

Figura 5 -Tempo de uso continuado dos fármacos opioides fortes ou fraco durante o ano de 2009. Cada ponto representa o tempo de consumo de cada um dos pacientes em ambos os grupos, as linhas verticais a mediana e a linha horizontal o intervalo interquartil. *P<0,05 entre os grupos, teste de Mann-Whitney.

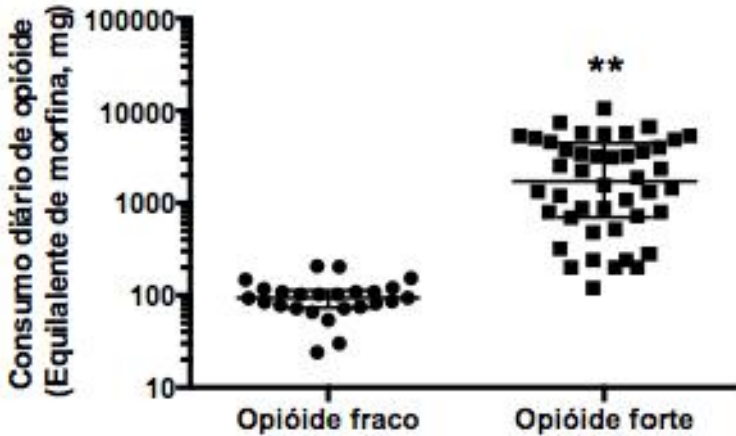


Fonte: Do autor, 2016.

Considerando o fato que as formulações farmacêuticas e os tipos de opioides disponíveis no serviço da unidade do UNACON terem formulações diferenciadas (o que impediria a comparação do consumo entre os fármacos opioides utilizados), os dados de consumo de opioides foram normalizados para equivalentes de morfina diário (mg/dia, conforme descrito por SCHUG, S.A & GANDHAN, N. 2006).

Quando ajustados para equivalentes diários de morfina, o consumo de opioides foi aproximadamente 24 vezes maior em pacientes utilizando opioides fortes (média de 2.427 ± 366 mg) em comparação ao opioide fraco (média de 99 ± 9 mg) no período analisado.

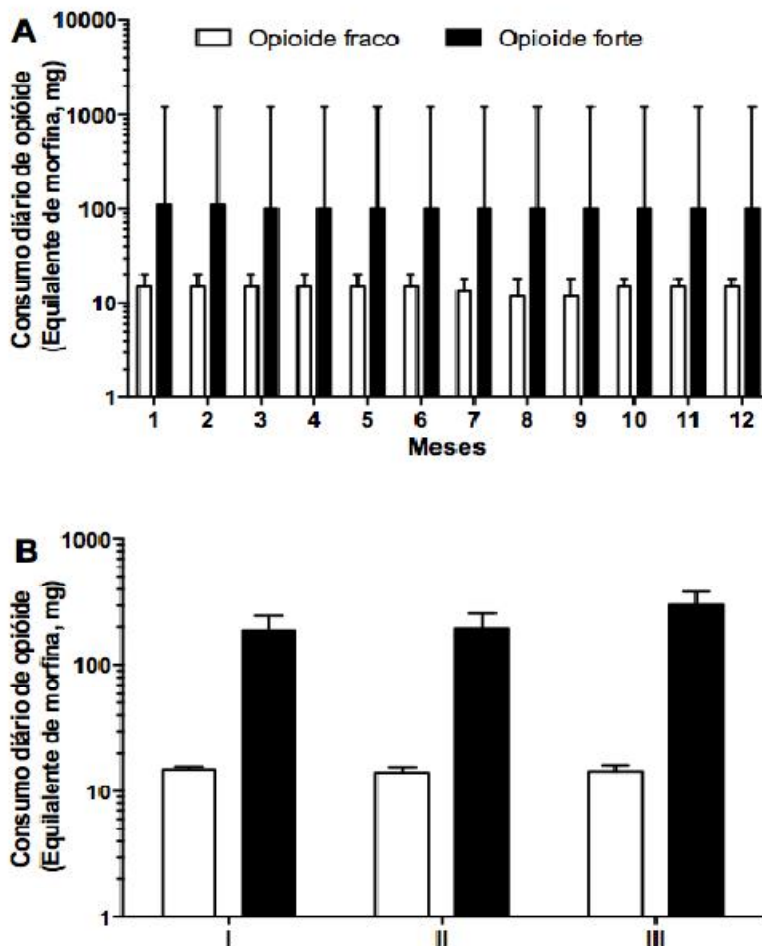
Figura 6 - Consumo diário dos fármacos opioides fortes ou fraco durante o ano de 2009. Cada ponto representa o consumo de cada um dos pacientes em ambos os grupos, as linhas horizontais a média e as linhas verticais o erro padrão da média. ****P<0.01** entre os grupos, teste "t" de Student não pareado.



Fonte: Do autor, 2016.

O consumo mensal de opióide fraco ou forte foi regular no período avaliado, não existindo variações de consumo entre os 12 meses avaliados. Além disto, não foi observada variações no consumo de opióides em relação ao estadiamento da doença.

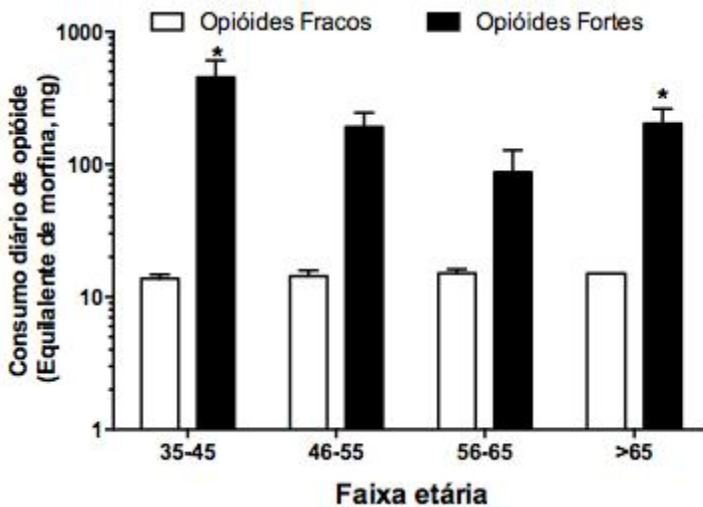
Figura 7 - Consumo diário dos fármacos opioides fortes ou fraco em todos os meses avaliados no ano de 2009 (A) e em relação ao estadiamento da doença (B). Cada barra representa a média e as linhas verticais o erro padrão da média. Nenhuma diferença estatisticamente.



Fonte: Do autor, 2016.

Apesar de não ter sido encontradas diferenças no consumo de opioides fracos nas diferentes faixas etárias, pacientes das faixas etárias de 35-45 anos e acima de 65 anos consumiram mais opioides fortes do que os pacientes na faixa etária de 56-65 anos.

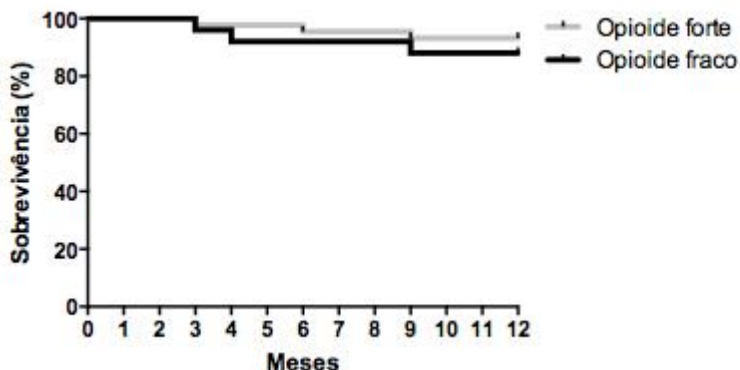
Figura 8 - Consumo diário dos fármacos opioides fortes ou fraco entre as diferentes faixas etárias dos pacientes. Cada barra representa a média e as linhas verticais o erro padrão da média. *P<0,05 comparado a faixa etária de 56-65 anos, ANOVA de duas vias.



Fonte: Do autor, 2016.

Ao fim do ano de 2009, a sobrevivência dos pacientes que fizeram uso de opioide fortes (93 %) não foi diferente da dos pacientes que usaram opioide fraco (88 %) (Gráfico 6). A análise da curva de sobrevivência demonstrou que não existiram diferenças entre as curva dos pacientes que utilizaram opioides fracos ou fortes (teste de Log-rank/Mantel-Cox, Chi quadrado=0,54 e P=0,46), com uma taxa de risco (hazard ratio) de 0,53 (0,10-2,85) para a relação opioides fortes/opioide fraco.

Figura 9 - Curva de sobrevivência dos pacientes que fizeram uso de opioides fortes e fracos no período de um ano. Opióides fraco (codeína) n=25, Opióides fortes (morfina e metadona) n=44



Fonte: Do autor, 2016.

Posteriormente, realizamos uma análise multivariada dos dados para verificar se outras variáveis envolvidas no estudo (além do uso de opioides fracos e fortes) poderia estar associada a mortalidade nos pacientes avaliados. Esta análise indicou que o consumo de opioides maior do que 500 mg/dia, o tratamento invasivo nas pacientes, o uso de AINES e o tempo de diagnóstico acima de 1 ano foram variáveis independentes relacionadas com a razão de chances bruta (odds ratio) de mortalidade em pacientes que usaram opioides fortes (Tabela 3). Não foram encontradas variáveis significativamente relacionadas a razão de chances no grupo que recebeu opioides fracos (Tabela 4).

Tabela 3 - Análise multivariada ds variáveis demográficas ou clínicas referentes ao Consumo diário de opioides fortes durante um período de 1 ano (2009).

	Todos os pacientes N = 44 (%)	Sobrevi- ventes N= 41(%)	Óbitos N= 3 (%)	Razão de chances bruta (intervalo de confiança 95%)	P
Gênero					
Masculino					
Feminino	44				
Faixa etária					
35-45	7 (15,9)	7 (100)	0	-----	---
46-55	15 (34,1)	14 (93,3)	1 (6,7)	1,5 (1,1-2,03)	0,67
56-65	8 (18,2)	8 (100)	0	-----	---
>65	14 (31,8)	12 (85,7)	2 (14,3)	1,66 (1,16-2,38)	0,09
Opioide utilizado					
Metadona	20 (45,5)	18 (90)	2 (10)	1,51(0,63-3,63)	0,69
Morfina	24 (54,5)	23 (95,8)	1 (4,2)	0,59 (0,11-3,01)	0,42
Dosagem diária de morfina					
1 – 39 mg	0	--	--		
40 – 99 mg	0	--	--		
100-500mg	9 (20,5)	9	0	-----	
> 500mg	35 (79,5)	32 (91,1)	3 (8,6)	1,28 (1,08-1,50)	0,04
Grau					
I	15 (34)	12 (80)	3 (20)	2,08 (1,38-3,13)	0,13
II	13 (29,5)	13 (100)	0	-----	0,14
III	16 (36,4)	16 (100)	0	-----	0,12
Quanto a presença de metástase					
Presença de metástase	41 (93,2)	38 (92,7)	3 (7,3)	1,07 (0,99-1,17)	0,79
Ausência de metástase	3 (6,8)	3 (100)	0		0,33

Tratamento medicamentoso					
Quimioterapia	29 (66)	26 (89,7)	3 (10,3)	1,57(1,25-1,99)	0,94
Quimioterapia + hormonioterapia	15 (34)	15 (100)	0	-----	0,13
Tratamentos invasivos					
C/tratamento invasivo	37 (84)	34 (91,9)	3 (8,1)	1,20(1,05-1,38)	0,04
S/ tratamento invasivo	7 (12)	7 (100)	0		
Tempo de diagnóstico/tratamento opiode					
≤ 1 ano	15 (34)	14 (93,3)	1 (6,7)	0,97 (0,18-5,11)	0,06
> 1 ano	29 (66)	27 (93,1)	2 (6,9)	1,01 (0,44-2,32)	0,04
Uso de analgésicos (AINES)					
Sim	29 (66)	28 (68,3)	1 (33,3)	0,48 (0,09-2,45)	0,03
Não	15 (34)	13 (31,7)	2 (66,7)	2,1 (0,84-5,26)	0,09

Tabela 4 - Análise multivariada das variáveis demográficas ou clínica referente ao Consumo diário de opioide fraco durante um período de 1 ano (2009).

	Todos os pacientes N = 25 (%)	Sobreviventes N= 22 (%)	Óbitos N= 3 (%)	Razão de chances bruta (intervalo de confiança 95%)	P
Gênero					
Masculino					
Feminino	25 (100)				
Faixa etária					
35-45	4 (16)	4 (100)	0	-----	0,10
46-55	9 (36)	9 (100)	0	-----	--
56-65	10 (40)	9 (90)	1 (10)	0,33 (0,67-1,65)	--
>65	2 (8)	0	2 (100)	-----	--
Dosagem diária de morfina					
1 – 39 mg	25 (100)	22 (88)	3(12)	-----	0,06
40 – 99 mg					
100-500mg					
> 500mg					
Grau					
I	12 (48)	11 (91,7)	1 (8,3)	0,63 (0,15-2,61)	0,08
II	4 (16)	3 (75)	1 (25)	2,33 (0,42-12,91)	0,25
III	9 (36)	8 (88,9)	1 (11,1)	0,68 (1,64-2,88)	0,11
Quanto a presença de metástase					
Presença de metástase	11 (44)	10 (90,9)	1 (9,1)	0,73 (0,13-3,87)	0,09
Ausência de metástase	14 (56)	12 (85,7)	2 (14,3)	1,22 (0,50-2,96)	0,09
Tratamento medicamentoso					
Quimioterapia	21 (84)	18 (85,7)	3 (14,3)	1,22 (1,0 – 1,48)	0,07
Quimioterapia + hormonioterapia	4 (16)	4 (100)	0	-----	

Tratamentos invasivos					
C/tratamento invasivo	24 (96)	21 (87,5)	3 (12,5)	1,04 (0,95-1,14)	0,06
S/ tratamento invasivo	1 (4)	1 (100)	0	-----	---
Tempo de diagnóstico/tratamento opioide					
≤ 1 ano	19 (76)	17 (89,5)	2 (10,5)	0,86 (0,37-1,98)	0,07
> 1 ano	6 (24)	5 (83,3)	1 (16,7)	1,46 (0,24-8,66)	0,16
Uso de analgésicos (AINES)					
Sim	2 (8)	2 (100)	0	-----	
Não	23 (92)	20 (87)	3 (13)	1,10 (0,96-1,25)	0,07

5 DISCUSSÃO

Os opioides são comumente usados no tratamento da dor em pacientes com câncer (HIGGNSON, 2012; IGARASHI, et al 2014). A dor relacionada ao câncer é uma das principais influências destrutiva na qualidade da vida dos pacientes (PORTENOY et.al., 1999; MANTYH et al., 2002). A maior parte dos pacientes podem sofrer com mais de um tipo de dor proveniente do câncer, este devido ao tipo de tumores (primários e secundários), com áreas de metastase ou por resultado de procedimentos como diagnósticos (biopsias, tomografias) ou propriamente pelos procedimentos cirúrgicos (BREUER et al, 2011). Além disso, a dor pode se originar de alguns efeitos colaterais, produzidos pelas diversas terapias utilizadas para tratar o tumor como quimioterapia e radioterapia (MANTYH, 2006). Embora, os opioides tem efeitos benéficos, eles também têm uma gama de varios efeitos adversos, mais recente a preocupação sobre os efeitos na função imunossupressora ao crescimento do câncer, até mesmo ao impacto da sobrevida deste paciente que necessitam do uso de opioides para dor (BREUER et al 2011;CHAMBAERE, et al 2014; GREGORIAN et al, 2010; VILLARS P et al 2007).

Inicialmente tivemos a necessidade de elucidar os tipos de câncer de maior incidência durante um uso crônico (cinco anos) de opioides (Grafico 1). O câncer de mama demonstrou grande incidência em relação aos outros câncer diagnosticados (com exceção o câncer de pulmão). Este resultado pode estar relacionado ao diagnóstico ser realizado em um período considerado cedo com relação a outros tipos de câncer e a preocupação das pacientes de ter exames de rotinas como mamografias e exames complemetares (GANZ, et al . 2004)

As pacientes diagnosticadas com câncer de mama foram posteriormente estratificados por classes dos opioides utilizados: grupo opioides fracos (codeína, utilizado como controle) e fortes (morfina e metadona). Pacientes com uso de opioide fraco tiveram uma menor incidência de metastases, um menor tempo de diagnóstico e um menor uso de antiinflamatórios não esteróides (AINES) do que usuários de opioides fortes. Embora a dor do câncer possa estar presente a qualquer momento durante o curso da doença, ela geralmente aumenta com a progressão da doença, de modo que 75% a 90% dos pacientes com câncer

metastático ou em estágio avançado apresentam dor cancerígena significativa (MANTYH, 2013).

Embora em alguns tipos de câncer (por exemplo do pâncreas, e osteossarcoma) a dor surge a partir do local original do tumor, em muitos tipos comuns de câncer (como o da mamae do pulmão, metastizam avidamente para múltiplos ossos do corpo induzindo uma dor óssea significativa. As metástases tumorais (especialmente em ossos) são as principais contribuintes para a morbidade e mortalidade no câncer metastático, uma vez que o crescimento tumoral no osso resulta em dor usualmente descrita como de caráter maçante, constante na apresentação e gradualmente aumentando a intensidade com o tempo (MANTYH, 2006).

Sabendo que os opioides fracos são indicados para o tratamento da dor de câncer de menor intensidade, este fato poderia explicar nossos achados de maior ausência de metástases, um menor tempo de diagnóstico e um menor uso de AINES em pacientes em uso de codeína do que usuários de opioides fortes. Além disto, o diagnóstico tardio do câncer está relacionado a uma maior chance de um tratamento invasivo no paciente (por exemplo cirurgias e radioterapia) e ao maior uso do tratamento concomitante de AINES com opioides fortes (PASERO, C. et al 2012).

Adicionalmente, pacientes consumiram por um maior número de meses opioides fortes (mediana de 12 meses) do que o opioide fraco (mediana de 6 meses). Como descrito acima, este fato pode estar relacionado à maior gravidade da doença em pacientes em uso de opioides fortes, mas também a outros fatores, como a tolerância aos fármacos opioides. O mecanismo subjacente à tolerância aos opioides fortes são complexos e não completamente compreendidos. A administração aguda de opioides fortes resulta em dessensibilização rápida (segundos a minutos) que pode ser seguida por tolerância em curto prazo (horas). Logo, o uso prolongado de opioides induz a tolerância em longo prazo (dias a anos) (BOHN, L.N et al 2000), podendo induzir a um maior tempo de consumo de opioides fortes.

Quando ajustados para equivalentes diários de morfina, o consumo de opioides foi aproximadamente 24 vezes maior em pacientes utilizando opióides fortes (média de 2.427 ± 366 mg/dia) em comparação ao opióide fraco (média de 99 ± 9 mg/dia) no período analisado. Estudos têm demonstrados não haver

diferenças em doses administradas, sendo a dose indicada para iniciar um tratamento da dor é de 0,5 a 0,2mg/Kg/dose, não havendo dose-teto ou dose máxima. Porém, existe definição de dose alta, para o equivalente de 200mg de morfina oral por dia (FURLAN, A.D. et al 2006). Assim, pacientes em uso de opioides fortes em nosso estudo parecem estar consumindo uma quantidade maior do que o recomendado, o que pode submeter o paciente a vários efeitos indesejados e indica falhas no acompanhamento do uso de opioides pelos pacientes. O que se determina na clínica com relação à dose máxima é a administração com controle de acompanhamento da melhora da dor, e um acompanhamento clínico do paciente e juntamente a presença de efeitos colaterais (DAHAN, A. et al,1998).

Outro ponto importante a ser discutido é o fato de o paciente oncológico ter receio dos sintomas da dor, especialmente em relação à possível dependência ao uso de opióides. Assim estes deixam de aderir adequadamente ao tratamento que foi proposto, apesar de 90% dos pacientes com dor em algum momento utilizou opioides durante o tratamento (TRESOT, A.M. e tal, 2006).

Os opioides podem estar potencialmente associados a uma sobrevida, mais longa aos pacientes devido a melhora da dor, com o grau de escores de dor mais elevado em pacientes de câncer (HALABI et al., 2008; O'MAHONY et al 2010; PORTENOY RK et al 2006; VAN HOOFT JE et al 2010). Porém, não existem muitos estudos que avaliam os efeitos sistêmicos regulares na analgesia dos opioides sobre a sobrevivência de pacientes oncológicos (ZYLLA, D Et al,2013). Em nosso estudo, a sobrevivência dos pacientes que fizeram uso de opioide fortes (93 %) não foi diferente da dos pacientes que usaram opioide fraco (88 %), com uma taxa de risco de 0,53 (0,10-2,85). Estes dados sugerem que a eficácia analgésica (que define os opióides fortes ou fracos) não parece estar relacionada a sobrevivência dos pacientes oncológicos em uso por opioides. Uma importante característica dos opioides que poderia estar relacionada a sobrevivência dos pacientes oncológicos é o possível efeito imunossupressor destes fármacos. Os opioides podem ser classificados como fortemente imunossupressores (codeína, morfina, fentanil) ou fracamente imunossupressores (buprenorfina, hidromorfona, oxicodona, tramadol) (Cronin-Fenton et al., 2015).

Estudos clínicos referentes a modulação do sistema imunológico por opioides são muito limitados, no entanto se tem demonstrado imunossupressão induzida por opioides em experimentos com cultura de células e em animais, sugerindo que o uso contínuo de morfina causa imunossupressão e relaciona-se à maior incidência de infecções virais e bacterianas (MA, J, et al 2010). Por outro lado, a maioria dos estudos clínicos em pacientes com uso crônico de opioides, não há relatos considerados para a possibilidade da relação entre o quadro infeccioso e o uso de opioides com relação a imunossupressão (BRACK, A. et al 2011; Al-HASHIMI, M. et al 2013). Além disso, um recente e grande estudo de coorte prospectivo não forneceu nenhuma evidência clinicamente relevante de associação entre prescrições de opioides e recorrência do câncer de mama (CRONIN- FENTON, et al 2015).

Uma grande limitação no uso de opioides por pacientes oncológicos no Brasil é a pequena diversidade de fármacos opioides e sua apresentação na rede pública SUS, para pacientes em tratamento de câncer. Atualmente, são disponibilizados medicamentos altamente imunossupressores como codeína, morfina e metadona, impossibilitando desta forma de um tratamento adequado e diferenciado para pacientes que necessitam ser tratados em um período de curta duração (agudo) e de longa duração (crônico) (Al-HASHIMI, M. et al 2013)

Além disso, a análise multivariada dos dados indicou que o consumo de opioides maior do que 500 mg/dia, o tratamento invasivo nas pacientes, o uso de AINES e o tempo de diagnóstico acima de 1 ano foram variáveis independentes relacionadas com a razão de chances (odds ratio) de mortalidade em pacientes que usaram opióides fortes. Não foram encontradas variáveis significativamente relacionadas a razão de chances no grupo que recebeu opioides fracos. Isto pode estar relacionado com a pequena quantidade da população de estudo, onde o tratamento de um (01) ano da população estudada para opioides fracos eram menores que a dos opioides fortes.

Existem várias limitações no presente estudo. É necessário salientar que os pacientes podem avançar ou retroceder ao tratamento oncológico, mudando o tipo de opioides usado nestes períodos (PROCHASKA, J.O et al 1982). Outro ponto de complexidade na análise dos nossos resultados é o fato de existirem vastos tipos de tratamentos e protocolos oncológicos.

Assim os pacientes podem apresentar mais de uma característica com relação ao risco quando estão utilizando ou não utilizando opioides (DYSVIK. E. Et al 2004). Além disso, o consumo de opioides ao tratamento da dor oncológica, pode ter efeitos agudos e crônicos (DAVIS MP, 2012). Além da imunossupressão, outros problemas com o uso de opioides a longo prazo para tratamento de dor (concomitante a outros tratamentos, por exemplo quimioterapia) são problemas cardíacos e depressão respiratória (PATTINSON 2008; AFSHARIMANI B, et al, 2011; DAVIS, 2012). Nos efeitos crônicos decorrentes ao uso dos opioides na sobrevivência poderiam ainda ser incluídos efeitos relacionados com crescimento do câncer, através da apoptose celular e metástase (AFSHARIMANI B, et al, 2011; GACH K, et al 2011; GASPANI L et al, 2002; MATHEW, B et al 2011; SHAVIT, Y et al 2004.).

Finalmente, torna-se fundamental uma conduta terapêutica eficaz, que gere mudanças ao caráter subjetivo da dor, exigindo uma conduta individualizada para um tratamento proposto com adesão e seguro (LODUCA, A. 2014).

6 CONCLUSÃO

Avaliados conjuntamente, nossos dados demonstram que o uso de opioides fortes ou fraco parecem não alterar a sobrevivência de pacientes com câncer de mama na população e no período avaliado.

Por outro lado, a sobrevivência de paciente em uso de opioides fortes está relacionada a altas doses de opioides, ao maior tempo de diagnóstico do câncer, ao tratamento invasivo e ao uso de AINES.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AFSHARIMANI B, Cabot P, Parat MO. **Morphine and tumor growth and metastasis**. *Cancer Metastasis Rev* 2011;30:225–238.

AL-HASHIMI M, SCOTT, S.W, THOMPSON, J.P., **Opioids and immune modulation: more questions than answers**. *Br. J. Anaesth.* 2013; 111:80-8.

AL-HASANI R, BRUCHAS MR. **Molecular mechanisms of opioid receptor-dependent signaling and behavior**. *Anesthesiology* 115:1363-81, 2011.

ANGST MS, CLARK JD. **Opioid-induced hyperalgesia: a qualitative systematic review**. *Anesthesiology* 104:570-87, 2006.
ASHBURN MA, STAATS PS. **Management of chronic pain**. *Lancet* 29;353 (9167):1865-1869, 1999.

BARON R, BINDER A, WASNER G. **Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment**. *Lancet Neurol*9: 807-18, 2010.

BASBAUM AI, BAUTISTA DM, SCHERRER G, JULIUS D. **Cellular and molecular mechanisms of pain**. *Cell*. 16; 139(2):267-84. Review, 2009.

BASBAUM AI, JESSELL T. **The perception of pain**. In: KANDELER, SCHWARTZ J, JESSELL T, editors. *Principles of Neuroscience*. New York: Appleton and Lang. 472-491, 2000.

BASBAUM AI, WOOLF CJ. **Pain**. *Curr Biol*. 17:429-431, 1999.

BIAN JM, WU N, SU RB, LI J. **Opioid receptor trafficking and signaling: what happens after opioid receptor activation?** *Cell Mol Neurobiol* 32:167-84, 2012.

BOLAND JW, McWilliams K, Ahmedzai SH, Pockley AG. **Effects of opióides on immunologic parameters that are relevant to anti-tumour immune potential in patients with cancer: a systematic literature review**. *Br J Cancer* 2014;111:866–73.

BOLAND J, Boland E, Brooks D. Importance of the correct diagnosis of opioid-induced respiratory depression in adult cancer patients and titration of naloxone. *Clin Med* 2013;13:149–51.

BRACK, A., RITTNER, H.L., STEIN, C. **Immunosuppressive effects os opioids- clinical relevance.** *J. Neuroimmune Pharmacol.* 2011; 6: 490-502.

BREIVIK H, COLLETT B, VENTAFRIDDA V, COHEN R, GALLACHER D. **Souvery chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment.** *Eur J Pain.* 10:287-333, 2006.

BREUER B, Fleishman SB, Cruciani RA, Portenoy RK. **Medical oncologists' attitudes and practice in cancer pain management:** a national survey. *J Clin Oncol* 2011;29:4769–75.

BOHN, L.M, GAINETDINOV, R.R, LIN, F.T **Mu-opioid receptor desensitization by beta-arrestin-2 determines morphine tplerance but not dependence.***Nature.* 2000;408:720-3.

CARR DB, GOUDAS LC. **Acute pain.***Lancet* 353:2051-8, 1999.

CAVALCANTI, I.L.; MADDALENA, M.L. “Dor” cap. 2 **Farmacologia da dor.** Sociedade anesthesiologia, Rio de Janeiro, 2003.

CHAMBAERE K, De Maeseneer D, Rottey S, Cohen J, Van Belle S, Vander Stichele R, Deliens L. **Opioid use in the last 24 hours of life.** A large-scale retrospective survey among Belgian physicians. *Palliat Med* 2014;28: 766–7.

CHRISTO PJ, MAZLOOMDOOST D. **Interventional pain treatments for cancer pain.***Ann N Y Acad Sci.* 1138:299-328, 2008.

COUCEIRO TC, MENEZES TC, VALENCA MM. **Post-mastectomy pain syndrome:** the magnitude of the problem. *Rev. Bras. Anesthesiol.* May-jun;59 (3):358-65.5, 2009.

CRONIN-FENTON DP, Heide-Jørgensen U, Ahern TP, Lash TL, Christiansen PM, Ejlertsen B, Sjøgren P, Kehlet H, Sørensen HT. **Opioids and breast cancer recurrence: A Danish population-based cohort study.** *Cancer*. Oct1;121(19):3507-14., 2015

DAHAN, A., KEST, B. **Recent advances in opioid pharmacology.** *Br J Anaesthesia*. 1998; 81:1-2.

DAVIS MP. **Twelve reasons for considering buprenorphine as a frontline analgesic in the management of pain.** *J Support Oncol* 2012;10:209–19.

DOUGHERTY PM, CATA JP, CORDELLA JV, BORTON A, WENG HR. **Taxol induced sensory disturbance is characterized by preferential impairment of myelinated fiber function in cancer patients.** *Pain*. 109 (1-2): 132-142, 2004.

DYSVIK, E., GUTTORMSEN VINSNES, A., EIKELAND, O.J., **The effectiveness of a multidisciplinary pain management programme managing chronic pain.** *International Journal of Nursing Practice*. 2004; 10(5): 224-34.

EISENBERG E., MARINANGELI F., BIRKHAHN J., VARRASSI G., **International Association For The Study of Pain (IASP); (PAIN 2005; XIII.**

FABRO EAN, BERGMANN A, AMARAL ESB, RIBEIRO ACP, ABRAHAO KS, FERREIRA MGCL, et al. **Post-mastectomy pain syndrome: incidence and risks.** *Breast*. Jun; 21(3):321-5, 2012.
FEAR C. **Neuropathic pain: clinical features, assessment and treatment.** *Nursing Standard*. February 5; 25 (6): 35-40, 2010.

FERRANTE, F.M. **Acute pain management.** *Anesthesia & Analgesia*, Oxford, v.76, n.1, p. 102-103, 1993

FOLEY, K. M. **Supportive Care and the quality of life of cancer patient in:** DEVITTH et al *cancer: Principles & Practice of oncology 4 edicção.* Philadelphia Lippincott 64, 2417-48, 1993.

FONSECA, M.A.L. **Mortalidade por câncer no Estado de São Paulo.** *Oncol. Atual* 2 (1): 6-14, 1992.

FURLAN, A.D., SANDOVAL, J.A., MAILIS-GAGNON, A. **Opioids for chronic non cancer pain: a meta-analysis of effectiveness and side effects.** CMAJ, 2006; 174(11): 1589-94.

GARCIA, J.B.S.; CARDOSO, M.G.M; e SANTOS, M.C. **“Opióides e o Sistema Imunológico: Relevância Clínica”.**Revista Brasileira Anestesiologia (62) 709-718, 2012.

GACH K, Wyrebska A, Fichna J, Janecka A. **The role of morphine in regulation of cancer cell growth.** Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 2011;384:221–30.

GANZ PA, Kwan L, Stanton AL, Krupnick JL, Rowland JH, Meyerowitz BE. **Quality of life at the end of primary treatment of breast cancer: first results from the moving beyond cancer randomized trial.** J Natl Cancer Inst. 2004; 96(5):376-87

GASPANI L, Bianchi M, Limiroli E, Panerai AE, Sacerdote P. **The analgesic drug tramadol prevents the effect of surgery on natural killer cell activity and metastatic colonization in rats.** J Neuroimmunol 2002;129:18–24.

GORDON AN, STRINGER CA, MATTHEWS CM, WILLIS DL, NEMUNAITIS J. **Phase I dose escalation of paclitaxel in patients with advanced ovarian cancer receiving cisplatin: rapid development of neurotoxicity is dose-limiting.** J Clin Oncol. 15 (5):1965-73, 1997.

GOURLAY G. **Advances in opioid pharmacology.** Support Care Cancer 2005; 13:153-159.

GREENWOOD-VAN MEERVELD B, STANDIFER KM. **Methylnaltrexone in the treatment of opioid-induced constipation.** Clin Exp Gastroenterol 1:49-58, 2008.

GREGORIAN RS Jr, Gasik A, Kwong WJ, Voeller S, Kavanagh S. **Importance of side effects in opioid treatment: a trade-off analysis with patients and physicians.** J Pain 2010;11:1095–108.

HALABI S, Vogelzang NJ, Kornblith AB, Ou SS, Kantoff PW, Dawson NA, Small EJ. **Pain predicts overall survival in men with metastatic castrationrefractory prostate cancer.** J Clin Oncol 2008;26:2544–9.

HIGGINSON I J, Gao W. **Opioid prescribing for cancer pain during the last 3 months of life:** associated factors and 9-year trends in a nationwide United Kingdom cohort study. J Clin Oncol 2012;30:4373–9.

IBGE – **Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística.**
Site:<http://www.ibge.gov.br/home>: acesso em: 20/12/2015 às 20h.

IGARASHI A, Miyashita M, Morita T, Akizuki N, Akiyama M, Shirahige Y, Eguchi K. **A population based survey on perceptions of opioid treatment and palliative care units: OPTIM study.** Am J Hosp Palliat Care 2014;31:155–60.

JULIUS D, BASBAUM AI. **Molecular mechanisms of nociception.** Nature. 13:413 (6852):203- 210. Review, 2001.

KATZ N. **The Impact of Pain Management on Quality of Life.** J Pain Symptom Manage. July; 24 (1S): S38, 2002.

KHANSARI M, SOHRABI M, ZAMANI F. **The Useage of opioids and their adverse effects in gastrointestinal practice: A Review.** Middle East J. Dig Dis 5:5-16, 2013.

KRAYCHETE, D.C.; SAKATA, R.K. **“Uso e rotação de opióides para dor crônica não oncológica”.** Revista Brasileira Anestesiologia, (62)554-562, 2012.

KUMAR L, BARKER C, EMMANUEL A. **Opioid-induced constipation: pathophysiology, clinical consequence, and managemet.** Gastroenterol Res. Pract. 2014:141737, 2014.

KURZ A, SESSLER DI. **Opioid-induced bowel dysfunction: pa-thophysiology and potential new therapies.** Drugs, 63:649-671, 2003.

LEE M, SILVERMAN SM, HANSEN H, PATEL VB, MANCHIKANTI L. **A comprehensive review of opioid-induced hyperalgesia.** Pain Physician 14: 145-61, 2011.

LOW Y, CLARKE CF, HUH BK. **Opioid-induced hyperalgesia: a review of epidemiology, mechanisms and management.** Singapore Med J 53: 357-60, 2012.

LODUCA, A. **A adesão ao tratamento interdisciplinar na dor crônica.** In: **Portnói A (org).** A psicologia da dor. São Paulo: Guanabara Koogan, 2014 p.103-28.

MA, J., WANG, J., WAN J, **Morphine disrupts interleukin-23 (IL-23) /IL-17 – mediated pulmonary mucosal host defense against Streptococcus pneumoniae infection.** Infect Immun. 2010; 78:830-7.

MANTYH PW, CLOHISY DR, KOLTZENBURG M, HUNT SP. **Molecular mechanisms of cancer pain.** Nat Rev Cancer. 2(3):201-209. Review, 2002.

MANTYH PW. **Cancer pain and its impact on diagnosis, survival and quality of life.** Nat Rev Neurosci. 7 (10):797-809. Review, 2006.

MANTYH P. Bone **Cancer pain: causes, consequences, and therapeutic opportunities.** Pain. 2013 Dec;154 Suppl 1:S54-62

MATHEW B, Lennon FE, Siegler J, Mirzapioazova T, Mambetsariev N, Sammani S, Gerhold LM, LaRiviere PJ, Chen CT, Garcia JG, Salgia R, Moss J, Singleton PA. **The novel role of the mu opioid receptor in lung cancer progression: a laboratory investigation.** Anesth Analg 2011;112: 558–67.

MAURICE J. - **Cancer will 'overwhelm' the Third World.** New Scientist 132 (1799): 9, 1991.

MERCADANTE S. **Pain treatment and outcomes for patients with advanced cancer who receive follow-up care at home.** *Cancer*. 15:1849-1858, 1999.

MERSKEY H, BOGDUK N. **Classification of cronic pain: description of chronic pain syndromes and definitions of pain terms.** Seattle:IASP Press, 1994.

NCCN – National Comprehensive Cancer Network – **Clinical practice guidelines in oncology.** Adult cancer pain v.2 - 2005. O'MAHONY S, Goulet JL, Payne R. **Psychosocial distress in patientstreated for cancer pain:** a prospective observational study. *J OpioidManage* 2010;6:211–22.

OUYANG H, LIU S, ZENG W, LEVITT RC, CANDIOTTI KA, HAO S. **An emerging new paradigm in opioid withdrawal: a critical role for glia-neuron signaling in the periaqueductal gray.** *Scientific Word Journal* 2012;940613, 2012.

PAGE GG, BEN-ELIYAHU S, YRMIYA R, LIEBESKIND JC. **Morphine attenuantes surgery-induced enhancement of metastatic colonization in rats.** *Pain*. 54:21-28, 1993.

PALMER CS, INGHAN M, SCHMIER J et al. **Utility Assessments of Opioid Treatment for Patients with Chronic Non-Cancer Pain:**American Pain Society Annual Meeting, 2001.

PASERO, C. McCAFFERY, M. **Opioid-induced hyperalgesia.** *Journal of Peri Anesthesia Nursing*. 2012; 27:46-50

PATTINSON KT. **Opioids and the control of respiration.** *Br J Anaesth* 2008;100:747–58.

POLOMANO RC & BENNETT GJ. **Chemotherapy-evoked paintul peripheral neuropathy.** *Pain Med*. 2(1):8-14, 2001.

PORTENOY RK, Sibirceva U, Smout R, Horn S, Connor S, Blum RH, SpenceC, Fine PG. **Opioid use and survival at the end of life: a survey of a hospice population.** *J Pain Symptom Manage* 2006;32:532–40.

POSTMA TJ, VERMORKEN JB, LIEFTING AJ, PINEDO HM, HEIMANS JJ. **Paclitaxel-induced neuropathy**. *Ann Oncol*. 6:489-494, 1995.

PROCHASKA, J.O, Di, CLEMENTE, C.C. **Transtheoretical therapy: toward a more integrative model of change**. *Psychotherapy: Theory, Research & Practice* 1982; 19 (3):276.

QUASTHOFF S, HARTUNG HP. **Chemotherapy-induced peripheral neuropathy**. *J Neurol*. 249 (1): 9-17. Review, 2002.

ROSENBLUM A, MARSCH LA, JOSEPH H, PORTENOY RK. **Opioids and the treatment of chronic pain: controversies, corrent status, and future directions**. *ExpClin Psychopharmacol* 16:405-16, 2008.

SASSAMURA T, NAKAMURA S, IIDA Y, FUJII H, MURATA J, SAIKI I, NOJIMA H, KURAISHI Y. **Morphine analgesia suppresses tumor growth and metastasis in a mouse model of cancer pain produced by othotopic tumor inoculation**. *Eur J. Pharmacol*. 26; 441 (3):185-191, 2002.

SCAVONE JL, STERLING RC, VAN BOCKSTAELE EJ. **Cannabinoid and opioid interactions: implications for opiate dependence and withdrawal**. *Neuroscience* 248: 637-54, 2013.

SCRIPTURE CD, FIGG WD, SPARREBOOM A. **Peripheral neuropathy induced by paclitaxel: recent insihts and future perspectives**. *Curr Neuropharmacol* 4(2): 165-72. Review, 2006.

SHAVIT Y, Ben-Eliyahu S, Zeidel A, Beilin B. **Effects of fentanyl on natural killer cell activity and on resistance to tumor metastasis in rats**. Dose and timing study. *Neuroimmunomodulation* 2004;11:255–60.

SIGN - Scottish Intercollegiate Guidelines Network - **Control of Pain in patients with cancer** (SIGN) 2002.

SIAU C, XIAO W, BENNETT GJ. **Paclitaxel and vincristine-evoked painful peripheral neuropathies: loss of epidermal**

innervations and activation of langerhans cells. Exp. Neurol. 201 (2): 507- 514, 2006.

STEIN C. **Opioids, sensory systems and chronic pain.**Eur J Pharmacol 716:179-87, 2013.

STEPHAN, A., SCHUG e GANDLAN, N. Opioids: Clinical use capitut 28, 2006; 443 -10.

TAY W, HO KY. **The role of interventional therapies in cancer pain management.** Ann Acad Med Singapore. 38(11): 989-997, 2009.

TRESCOT AM, DATTA S, LEE M, HANSEN H. **Opioid pharmacology.** Pain Physician11:S133-53, 2008.

TRESCOT, A.M, BOSWELL, M.V, ATLURI, S.L. et al. **Opioid guidelines in the man-agement of chronic non-cancer pain.** Pain Physician 2006;9(1):1.

VAN Hooft JE, Dijkgraaf MG, Timmer R, Siersema PD, Fockens P. **Independent predictors of survival in patients with incurable malignant gastric outlet obstruction:** a multicenter prospective observational study. Scand J Gastroenterol 2010;45:1217–22.

VILLARS P, Dodd M, West C, Koettters T, Paul SM, Schumacher K, Tripathy D, Koo P, Miaskowski C. **Differences in the prevalence and severity of side effects based on type of analgesic prescription in patients with chronic cancer pain.** J Pain Symptom Manage 2007;33:67–77.

VIHOLM OJ, Cold S, RASMUSSEN L, SINDRUP SH. **The post mastectomy pain syndrome: an epidemiological study on the prevalence of chronic pain after surgery for breast cancer.** British Journal of Cancer.99:604-10, 2008.

WINDEBANK AJ, GRISOLD W. **Chemotherapy-induced neuropathy.** J Peripher Nerv Syst. 13 (1): 27-46, 2008.

WOLF S, BARTON D, KOTTSCHADE L, GROTHEY A, LOPRINZI C. **Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: prevention and treatment strategies.** Eur J Cancer 44 (11): 1507-1515, 2008.

WOOLF CJ. **What is thing called pain?** J Clin Invest 120 (11):3742-3744. Review, 2010.

ZYLLA D, Gourley BL, Vang D, Jackson S, Boatman S, Lindgren B, Kuskowski MA, Le C, Gupta K, Gupta P. **Opioid requirement, opioid receptor expression, and clinical outcomes in patients with advanced prostate cancer.** Cancer 2013;119:4103–10.