NILTON ALVES LARA JÚNIOR

**Infusão intratecal de opióides para tratamento de
dor crônica não decorrente de câncer**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título
de Doutor em Ciências

Área de concentração: Neurologia

Orientador: Prof. Dr. Manoel Jacobsen Teixeira

**SÃO PAULO
2006**

Dedicatória

A minha querida esposa Cláudia, pelo amor e companheirismo, sempre presentes em todos os momentos de minha vida. Amor, sem você nada disto seria sido possível.

A os meus queridos pais, Nilton e Mara, por todo amor, carinho e dedicação, e a quem devo tudo que sou.

A os meus filhos, Paulo e Ignácio, de quem tantos momentos juntos foram subtraídos para que chegássemos a este resultado. Sem dúvida a razão de tudo que eu faço.

AGRADECIMENTO ESPECIAL

Ao Prof. Dr. Manoel Jacobsen Teixeira, pela dedicação infinita, pelo exemplo de ser humano e por ter me incentivado a trilhar caminhos difíceis que permitiram a confecção deste e de muitos outros trabalhos. Pelos ensinamentos que foram tão importantes na minha vida médica e pela minha iniciação à vida acadêmica.

AGRADECIMENTOS

À Dra. Lin Tchia Yeng, ao Prof. Dr. Rubens Reimão, ao Prof. Dr. Ayrton Massaro e ao Prof. Dr. Paulo Henrique Pires de Aguiar, membros da banca de qualificação, pelas sugestões e correções pertinentes que tanto contribuíram para a realização desta tese.

Ao Dr. Caio Grotta, pelo auxílio em cuidar dos doentes nos momentos em que estive ausente.

Ao Dr. Rubens Bergel, pela avaliação psiquiátrica dos doentes submetidos ao implante da bomba.

À Dra. Massako Okada e todos os membros do Grupo de Dor do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Ao Dr. José Carlos Esteves Veiga, pelo estímulo acadêmico e incentivo pessoal.

À Enfermeira Sandra, responsável pelo Ambulatório de Neurologia, pela paciência e pelo cuidado com os doentes.

Ao Dr. Erich Fonoff e ao Dr. Mário Flávio Seixas, pelo companheirismo e pelo auxílio nos momentos em que estive mais ocupado.

Aos Técnicos de Enfermagem João e Cipriana, responsáveis por carregar as bombas, pela simpatia e dedicação.

À Vera, secretária do Ambulatório de Neurologia, pela colaboração no levantamento de dados da casuística.

Aos doentes, que colaboraram no sentido de que este trabalho pudesse ser realizado.

A todos que direta ou indiretamente colaboraram para a realização deste trabalho.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação
Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação, 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas

Lista de tabelas

Lista de gráficos

Resumo

Summary

1	INTRODUÇÃO.....	001
2	OBJETIVOS	004
3	REVISÃO DA LITERATURA	006
3.1	Analgésicos opióides.....	015
3.2	Outros medicamentos utilizados por via intratecal	059
4	CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	074
4.1	Casuística	075
4.2	Métodos	076
4.2.1	Parâmetros avaliados	079
4.2.2	Instrumentos de avaliação	080
4.2.3	Procedimentos operatórios	082
4.2.3.1	Implante do catéter peridural.....	082
4.2.3.2	Implante de dispositivos (bombas) para infusão crônica de analgésicos no compartimento subaracnóideo	084
4.2.3	Análise estatística.....	087
5	RESULTADOS	088
6	DISCUSSÃO.....	129
7	CONCLUSÕES	174
8	ANEXOS	176
9	REFERÊNCIAS	215

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

5-HT	- Serotonina
AAS	- Ácido Acetil Salicílico
ACP	- Analgesia Controlada pelo Paciente
ACTH	- Hormônio adrenocorticotrófico
AAINE	- Antiinflamatórios não Esteróides
AL	- Anestésicos locais
Ca ⁺⁺	- Íon Cálcio
CCK	- Colecistocinina
CDCN	- Centro de Dor da Divisão de Clínica Neurológica
Cl ⁻	- Cloreto
CO ₂	- Dióxido de carbono
CPME	- Corno Posterior da Medula Espinal
dp	- Desvio Padrão
EVA	- Escala visual analógica
EVAf	- Escala visual analógica ao final do seguimento
EVAi	- Escala visual analógica antes do início do tratamento
FSH	- Hormônio estimulador do folículo
GABA	- Ácido γ-aminobutírico
GnRH	- Hormônio liberador de gonadotropina
HCFMUSP	- Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IM	- Intramuscular
IMAO	- Inibidores da mono-amino-oxidase
IT	- Intratecal
IV	- Intravenoso
K ⁺	- Potássio
LCR	- Líquido céfalo-raqueano
LH	- Hormônio luteinizante
Máx.	- Máximo
MIE	- Mielopatia
Min.	- Mínimo
MMII	- Membros inferiores
N	- Números absolutos
Na ⁺	- Sódio
NMDA	- N-metil-D-aspartato
NP	- Neuropatia periférica
NPH	- Neuralgia Pós-herpética
O ₂	- Oxigênio
ORL1	- “Orphan Opioid Receptor”

p	- Nível de significância
PCO ₂	- Pressão parcial Dióxido de carbono
PLE	- Neuropatia plexular
POMC	- Pro-opiomelanocortina
QDM	- Questionário de Dor McGill
SC	- Subcutânea (o)
SCDR	- Síndrome Complexa Dor Regional
SDM	- Síndrome Dolorosa Miofascial
SF	- Síndrome Fibromiálgica
SF-36	- <i>The Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey</i>
SL	- Sublingual
SNC	- Sistema nervoso central
SNP	- Sistema nervoso periférico
SP	- Substância P
SPL	- Síndrome Dolorosa Pós Laminectomia
TD	- Transdérmica (o)
TOPS	- Questionário "Treatment Outcome in Pain Surveys"
VO	- Via Oral
β-FNA	- β -funaltrexamina

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Distribuição dos receptores opióides e os ligantes agonistas endógenos ou não e seus antagonistas.....	019
Tabela 2 - Distribuição dos doentes quanto às nosologias das síndromes dolorosas em números absolutos (N) e em percentagem (%)	078
Tabela 3 - Distribuição dos doentes quanto às etiologias das síndromes dolorosas em números absolutos (N) e em percentagem (%)	078
Tabela 4 - Distribuição dos doentes quanto aos modelos de bombas implantadas segundo os números absolutos (N) e percentagem (%)	089
Tabela 5 - Distribuição das médias da intensidade da dor segundo a EVA antes do início do tratamento (EVAi) e ao final do seguimento (EVAf), segundo as etiologias nociceptiva, neuropática ou mista da dor, em números absolutos (N), médias, medianas, desvios-padrões (dp), valores mínimos e máximos e significância (p)	090
Tabela 6 - Distribuição dos valores médios da EVA, antes do tratamento (EVAi) e ao final do acompanhamento (EVAf) segundo as nosologias das condições causais em números absolutos (N), médias, medianas, desvios-padrões (dp), valores mínimos e valores máximos e significância (p)	091
Tabela 7 - Distribuição das médias das intensidades da dor segundo a EVA antes do tratamento (EVAi) e ao final do acompanhamento (EVAf), segundo as etiologias da dor em números absolutos(N), médias, mediana, desvio-padrão (dp), valores mínimos e máximos e significância (p).....	092
Tabela 8 - Distribuição das médias, medianas, desvios-padrões (dp), valores mínimos e máximos e significância (P) das intensidades da dor segundo a EVA no início (EVAi) e ao final do acompanhamento (EVAf), segundo o modo de infusão em bolo ou contínuo	093
Tabela 9 - Distribuição das doses diárias de morfina (em mg), ao longo das avaliações quanto ao número de doentes (N), médias, desvios-padrões (dp), mediana, valores mínimos e máximos.....	097

Tabela 10 - Distribuição quanto ao número (N) e percentagem (%) das dosagens e natureza de outros medicamentos administrados associadamente ou não à morfina nas bombas.....	098
Tabela 11 - Distribuição do consumo médio em mg/dia de morfina ao longo do tempo em número de doentes (N), média, desvios-padrões (dp), mediana, valores mínimos e máximos	099
Tabela 12 - Distribuição dos doentes quanto ao modo de infusão em relação às dosagens médias (em mg) de morfina em números absolutos (N), desvios-padrões (dp), mediana, valores mínimos e máximos de morfina nos doentes acompanhados durante 18 meses, de acordo com o modo de infusão	101
Tabela 13 - Distribuição dos doentes em números absolutos (N), desvios-padrões (dp), mediana, valores mínimos e máximos quanto ao modo de infusão em relação às doses médias de morfina (em mg) nos doentes tratados durante 24 meses	102
Tabela 14 - Distribuição dos doentes com dor nociceptiva, neuropática ou mista segundo a média das dosagens diárias de morfina (em mg), em números absolutos (N), desvios-padrões (dp), medianas, valores mínimos (Min.) e máximos (Máx.) e significância (p) nos doentes tratados durante 30 meses	103
Tabela 15 - Distribuição das médias da intensidade da dor segundo a EVA antes e ao longo do acompanhamento.....	106
Tabela 16 - Distribuição dos doentes quanto à localização da extremidade do cateter subaracnóideo em relação ao segmento vertebral, em números absolutos (N) e em percentagem (%)	107
Tabela 17 - Distribuição dos doentes em números absolutos (N), médias, medianas, desvios-padrões (dp), valores mínimos e valores máximos quanto à intensidade média da dor segundo a EVA, variações percentuais das médias dos valores da EVA (?EVA) antes do tratamento (EVAi), ao final do acompanhamento (EVAf) em relação à localização dos cateteres e o corpo vertebral de T8 nos doentes com dor localizada nos segmentos rostrais do corpo.....	109

Tabela 18 - Distribuição dos doentes em números absolutos (N) quanto às magnitudes da dor segundo as médias, medianas, desvios-padrões (dp), valores mínimos e valores de acordo com a EVA e médias de variação da EVA (?EVA) antes do início do tratamento (EVAi) e ao final do acompanhamento (EVAf) nos doentes com dor nos segmentos caudais do corpo em relação à posição da extremidade do cateter e o corpo vertebral de T8	109
Tabela 19 - Distribuição dos doentes quanto aos efeitos adversos do tratamento até o final da primeira semana e após o primeiro mês, em números absolutos (N) e em percentagem (%)	110
Tabela 20 - Distribuição dos doentes em números absolutos (N) e percentagem (%) quanto à satisfação ou não com o tratamento ao final do acompanhamento, segundo o modo de infusão	111
Tabela 21 - Distribuição dos números médios das expressões de descritores do Questionário de Dor McGill antes do tratamento (inicial) e ao final do acompanhamento, em números absolutos (N), médias, medianas, desvios-padrões (dp), valores mínimos e máximos e significância (p) nos 80 doentes tratados	112
Tabela 22 - Distribuição das médias dos índices de descritores do Questionário de Dor McGill, antes do tratamento e ao final do acompanhamento, segundo as etiologias neuropática, nociceptiva ou mista da dor em números absolutos (N), médias, medianas, desvios-padrões (dp), valores mínimos e máximos	113
Tabela 23 - Distribuição dos domínios do Questionário SF-36 quanto às médias, desvios-padrões (dp), medianas, valores mínimos e máximos e significância (p) antes do tratamento e ao final do acompanhamento	115
Tabela 24 - Distribuição dos resultados dos índices dos domínios do Questionário TOPS segundo as médias, desvios-padrões (dp), medianas, valores mínimos e máximos e significância (p) antes do tratamento e ao final do acompanhamento	116
Tabela 25 - Distribuição dos resultados dos índices dos domínios do Questionário TOPS e do SF-36 dos doentes com síndrome pós-laminectomia segundo as médias, desvios-padrões (dp), medianas, valores mínimos e máximos e significância (p) antes do tratamento e ao final do acompanhamento	118

Tabela 26 - Distribuição dos resultados dos índices dos domínios do Questionário TOPS e do SF-36 dos doentes com neuropatia periférica segundo as médias, desvios-padrões, medianas, valores mínimos e máximos e significância (p) antes do tratamento e ao final do acompanhamento.....	120
Tabela 27 - Distribuição dos resultados dos índices dos domínios do Questionário TOPS e do SF-36 dos doentes com dor mielopática segundo as médias, desvios-padrões (dp), medianas, valores mínimos e máximos e significância (p) antes do tratamento e ao final do acompanhamento.....	122
Tabela 28 - Distribuição dos resultados dos índices dos domínios do Questionário TOPS e do SF-36 dos doentes com dor musculoesquelética segundo as médias, desvios-padrões (dp), medianas, valores mínimos e máximos e significância (p) antes do tratamento e ao final do acompanhamento.....	124
Tabela 29 - Distribuição dos resultados dos índices dos domínios do Questionário TOPS e do SF-36 dos doentes com dor SCDR segundo as médias, desvios-padrões (dp), medianas, valores mínimos e máximos e significância (p) antes do tratamento e ao final do acompanhamento	126
Tabela 30 - Distribuição dos doentes que utilizaram analgésicos ou adjuvantes por via oral no momento do início do tratamento e ao final do acompanhamento em números absolutos (N) e percentagem (%).....	127

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 -	Distribuição do consumo médio de morfina em mg/dia ao longo do tempo	099
Gráfico 2 -	Consumo de morfina (em mg/dia) ao longo do tempo, segundo a etiologia da dor.....	105
Gráfico 3 -	Distribuição das variações das médias de intensidade de dor segundo a EVA ao longo do acompanhamento.....	106

RESUMO

Lara Júnior NA. *Infusão intratecal de opióides para tratamento de dor crônica não decorrente do câncer*. [tese]. São Paulo, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2006. 268p.

A infusão intratecal de fármacos analgésicos é método considerado útil no tratamento da dor decorrente do câncer. Entretanto, estudos sobre eficácia no tratamento prolongado da dor crônica não decorrente de câncer são escassos. Este trabalho objetivou analisar prospectivamente o resultado do tratamento de 80 doentes com dor crônica não decorrente de câncer com infusão intratecal de morfina. Os resultados foram avaliados quanto à intensidade, características e etiologias da dor, qualidade de vida e complicações dos procedimentos; 42 doentes eram do sexo masculino, a média das idades foi de 48,4 anos e a duração média da condição álgica foi de 53 meses. A dor decorreu de mielopatia em 26,3% dos doentes, de síndrome dolorosa miofascial em 6,3%, de síndrome dolorosa pós-laminectomia em 23,8%, de síndrome complexa de dor regional em 8,8%, de síndrome fibromiálgica em 13,8% e de neuralgia pós herpética em 5,0%. Apresentavam dor neuropática 49(61,2%), nociceptiva 19(23,8%) e mista 12(15%) pacientes. Foram implantadas 62 bombas de acionamento digital para infusão em bolo e 18 bombas de infusão contínua (gás) ou programável. As médias das intensidades da dor reduziram-se de 9,5 para 4,6 segundo a escala visual analógica (EVA) ao final do acompanhamento que variou de 18 a 98 meses (média=46,7 meses); houve melhora significativa da dor nos doentes com dor neuropática ($p<0,001$), nociceptiva ($p<0,001$) ou mista ($p=0,005$). Apesar da melhora da qualidade de vida de acordo com SF-36 (30,8 para 49,6) e nas dimensões do Questionário "Treatment of Pain Survey" (TOPS), não houve alteração na capacidade objetiva para o trabalho. Não houve diferença significativa entre infusão contínua e em bolo quanto à melhora da dor ($p=0,597$). O consumo de morfina estabilizou-se após o sexto mês de tratamento na maioria dos casos. Não houve diferença significativa quanto à melhora em relação à localização da extremidade do cateter subaracnóideo ($p=0,227$). Ocorreu agravamento da dor de 4,9 para 8,9 ($p<0,001$) durante o período de uso de medicação placebo. Alguns efeitos adversos ocorreram inicialmente e geralmente foram toleráveis. Conclui-se que a infusão intratecal de opióides é método adequado e seguro para o tratamento da dor crônica rebelde não decorrente do câncer.

Descritores: Bombas de infusão implantáveis, analgésicos opióides, dor intratável

ABSTRACT

Lara Júnior NA. *Intrathecal infusion of drugs for treatment of chronic nonmalignant pain*. [thesis]. São Paulo, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2006. 268p.

Implantable pumps for intrathecal delivery of opiates are efficient for treatment of cancer pain. However, studies of nonmalignant pain with long term follow-up are few. The present study use prospective analysis of the result of the long term treatment of 80 patients presenting nonmalignant pain with intrathecal infusion of morphine. The nature and etiology of the pain, quantitative and qualitative expressions of pain and the quality of the life before and at the end of the treatment and complications of procedures were evaluated; were male 42 (52%) patients, the average of the ages was 48.4 years and the mean duration of previous pain, 53 months. Pain was due to mielopathy in 26.3% of the cases, myofascial pain syndrome in 6.3%, failed back pain in 23.8%, complex regional pain syndrome in 8.8%, fibromyalgia in 13.8% and post-herpetic neuralgia in 5.0%. Presented as neuropathic pain 49(61.2%) patients, as nociceptive pain 19(23.8%) patients and as mixed pain 12(15%) patients. In 62 patients pumps for self-administration bolus of morphine was implanted and in 18 constant-flow(gas) or programable pumps. The mean intensity of pain according the visual analogical scale (VAS) reduced from 9.5 to 4.6 at the end of 46.7 months (18 to 98 months) mean follow-up; there was significant improvement of the results in neuropathic($p<0.001$), nociceptive($p<0.001$) and mixed pain($p=0.005$). There was improvement of the quality of life measured by SF-36(30.8 to 49.6) and in all dimensions of the Questionnaire "Treatment of Pain Survey" (TOPS), except in working capacity. There was no significant difference of the results for patients treated with bolus or constant flow pumps ($p=0.597$). The daily dose of morphine became constant after six month of treatment in the majority of the cases. The position of the tip of the cateter did not influenced improvement in pain intensity ($p=0.277$). Patients treated with placebo had increasing of pain intensity from 4.9 to 8.9 according the VAS ($p < 0,001$). Side effects were more frequent at the beginning of the treatment and few were intolerable. Concluded that intrathecal infusion of morphine is a suitable and safe method for treatment of chronic nonmalignant pain.

Keywords: Implantable pumps for intrathecal delivery; opiates, intractable pain.

1 INTRODUÇÃO

O controle da dor crônica envolve a utilização de numerosas estratégias nas áreas de farmacoterapia, medicina física, psicocomportamental, neuroanestésica e neurocirúrgica funcional. Estas devem ser adaptadas às condições nosológicas, às etiologias e à localização da dor, à magnitude do sofrimento, ao comprometimento funcional e à perspectiva de vida dos doentes e respeitar suas características individuais e psicossociais e os ambientes e condições assistenciais onde vivem. Apesar dos progressos nas áreas de terapêutica, o tratamento da dor crônica ainda não proporciona resultados satisfatórios, especialmente quando sua natureza é neuropática ou musculoesquelética crônica, o que implica na necessidade do desenvolvimento de novos métodos ou da modificação das táticas analgésicas convencionais disponíveis para melhor assistir os doentes que dela padecem.

Embora muitos analgésicos possam ser administrados por via oral (VO), a analgesia por eles proporcionada, muitas vezes, não é satisfatória devido à ocorrência de efeitos adversos ou da necessidade de doses elevadas. A infusão de fármacos no compartimento do líquido céfalo-raquidiano (LCR) possibilita, entre outras vantagens, a deposição da substância analgésica na proximidade do seu local de ação na medula espinal do que resultam melhor eficácia, duração mais prolongada de

benefícios, redução da quantidade de droga necessária e, conseqüentemente, minimização da ocorrência e magnitude dos seus efeitos adversos e quiçá, melhor adesão ao tratamento. Fármacos administrados pelas vias intratecal (IT) ou intraventricular atuam em várias estruturas do sistema nervoso central (SNC) relacionadas à condução ou supressão da nocicepção, especialmente na medula espinal, tronco encefálico e hipotálamo, devido à inibição de canais iônicos ou de receptores de neurônios nociceptivos ou da liberação de neurotransmissores excitatórios. Mínima fração de medicação assim administrada é absorvida pela circulação sistêmica, o que reduz sua atuação em outras regiões do organismo (Valle *et al.*, 2001).

Embora alguns estudos consagrem a eficácia desta modalidade de tratamento em casos de dor refratária não-decorrente de câncer, a maioria deles é retrospectiva, contempla casuísticas pequenas e períodos de acompanhamento curtos. Muitos aspectos importantes relacionados à dor também não foram considerados nos trabalhos publicados, o que motiva a necessidade de se esclarecerem várias questões relacionadas à infusão IT prolongada de fármacos analgésicos incluindo a avaliação de sua real efetividade prolongada em casos de dor neuropática e ou nociceptiva crônica, a relação entre a localização da extremidade do cateter no compartimento subaracnóideo espinal e a melhora proporcionada, a ocorrência de tolerância, a eficácia do tratamento de acordo com o modo de infusão em bolo ou continuada e os resultados da infusão combinada de medicamentos.

2 OBJETIVOS

1) Análise do resultado do tratamento de doentes com dor rebelde não-decorrente de câncer com infusão de opióides no compartimento subaracnóideo espinal quanto à modificação da intensidade e variação das características da dor e da qualidade de vida, melhora em relação às etiologias, necessidade do uso associado de outros medicamentos com finalidade analgésica por via sistêmica e complicações.

2) Análise da correlação entre melhora da intensidade da dor e o modo de administração intratecal e a localização da extremidade do cateter no compartimento subaracnóideo.

3) Comparação da variação da intensidade da dor com o uso de medicação ativa ou placebo.

3 REVISÃO DA LITERATURA

De acordo com Wallace e Yaksh (2000), Corning (1885) demonstrou que a injeção de cocaína no compartimento peridural espinal de cães induziu fraqueza muscular e comprometimento da sensibilidade. Essa observação deflagrou o interesse pela administração de fármacos no canal raquidiano visando ao controle de dor em seres humanos.

De acordo com Nelson e Landau (2001), a primeira infusão de fármacos por via intrarraquidiana para tratamento da dor ocorreu em 1901, quando ¹De Pasquies e Leri (1910) injetaram 5 mg de cocaína no compartimento IT; estes autores, entretanto, observaram a ocorrência de “acidentes tóxicos causados pela cocaína nos centros bulbares e cerebrais”. Ulteriormente, outros medicamentos passaram a ser utilizados por via IT, incluindo os anestésicos locais (ALs) como a procaína (Viner, 1925; Evans, 1930, Gardner *et al.*, 1961) e os corticosteróides (Kamen e Erdman, 1953, Goldstein *et al.*, 1962). De acordo com Nelson e Landau (2001), ²Manalan, em 1942, descreveu a primeira aplicação percutânea de cateter subaracnóideo destinado à analgesia espinal. Love, em 1935, foi o primeiro a utilizar cateter subaracnóideo para drenagem de LCR.

¹ De Pasquies M, Leri M. Injections intra et extra-durales de cocaine a dose minime dans le traitement de la sciatique. Valeur comparee des deux methods: resultats immediats et tardifs. *Bull Gen Ther*. 1910; 142:196-223.

² Manalan SA. Caudal block anesthesia in obstetrics. *J Indiana Med Assoc*. 1942; 35:564-5.

A descoberta de receptores opióides no encéfalo e na substância gelatinosa do corno posterior da substância cinzenta da medula espinal (CPME) em animais (Pert e Snyder, 1976) e a observação de que a infusão de opióides no espaço subaracnóideo induzia analgesia em animais (Yaksh e Rudy, 1976) despertaram o interesse para com a infusão espinal de agentes opióides em seres humanos com finalidade analgésica. Inicialmente ocorreu preocupação em relação à depressão respiratória (Glynn *et al.*, 1979; Coombs *et al.*, 1982), o que induziu a preferência pela infusão por via epidural. Em 1979, Behar *et al.* infundiram opióides no espaço epidural e observaram que ocorreu analgesia em seres humanos. No mesmo ano, Wang *et al.*, infundiram opióides no compartimento subaracnóideo de oito doentes e analisaram os resultados segundo método duplamente encoberto, randomizado e controlado com placebo e observaram melhora da dor o que não ocorreu com o uso de solução salina. Zenz *et al.* (1981) observaram analgesia satisfatória com injeções epidurais repetidas de opióides em 40 doentes com dor decorrente de câncer durante 118 dias, em média. Entretanto, a necessidade de punções freqüentes causava infecções e desconforto. Estas, entre outras razões, induziram ao desenvolvimento de métodos mais confortáveis, seguros e práticos para administração espinal de fármacos, incluindo o uso reservatórios implantados no tecido celular subcutâneo para possibilitar a aplicação, sem a necessidade de punção espinal (Poletti *et al.*, 1981; Leavens *et al.*, 1982). Com esse método, entretanto, a freqüência de infecções mantinha-se elevada e a necessidade de punções percutâneas, tornava-os desconfortáveis e reduzia a autonomia

dos usuários. Isto justificou o desenvolvimento de reservatórios que permitiam a administração controlada de fármacos, independentemente da necessidade de punções repetidas para infusão IT (Onofrio *et al.*, 1981) ou peridural (Coombs *et al.*, 1981). Poletti *et al.* (1981) utilizaram sistema implantável de baixo custo; consistia de bolsa de sangue, que atuava como reservatório de fármacos, acoplada a válvula de derivação ventrículo-peritoneal provida de câmara do tipo “Hakim” que, ao ser comprimida contra a crista ilíaca, possibilitava injeção de morfina no compartimento epidural. A partir de então, a infusão crônica de fármacos no compartimento espinal passou a ser amplamente utilizada por vários autores para o tratamento da dor em doentes com câncer (Onofrio *et al.*, 1981; Coombs *et al.*, 1982; Harbaugh *et al.*, 1982; Penn *et al.* 1984; Spaziente *et al.*, 1985; Krames *et al.*, 1985; Wang, 1985; Shetter *et al.*, 1986; Brazenor, 1987; Penn e Paice, 1987). Coombs *et al.*, (1982) com a infusão contínua de morfina no espaço peridural via sistema acionado por gás observaram que em cinco de sete doentes com câncer ocorreu melhora de mais de 50% da dor segundo a escala visual analógica (EVA). Penn *et al.* (1984) com infusão de opióides no compartimento subaracnóideo via sistema programável por telemetria observaram boa ou excelente melhora em 13 de 14 doentes com dor decorrente de câncer; não ocorreu depressão respiratória em nenhum.

Embora a analgesia proporcionada pela infusão epidural fosse similar à da infusão subaracnóidea, havia necessidade de revisões freqüentes do sistema implantado para reposicionar o cateter com aquele método (Zenz, 1984; Brazenor, 1987; Hassenbusch *et al.* 1990). Enquanto a infusão no

compartimento epidural foi responsabilizada pela maior ocorrência de empiema intrarraquidiano e de paraplegia (Heusner, 1948), a infusão IT foi relacionada mais freqüentemente à ocorrência de meningite (Auld *et al.*, 1985; Brazenor, 1987). As doses para infusão IT geralmente são inferiores e os efeitos adversos menos freqüentes que os proporcionados pela via epidural (Dahlstrom, 1986), o que a tornou preferida para uso prolongado (Onofrio *et al.*, 1981; Krames *et al.*, 1985; Brazenor, 1987; Dahm, *et al.*, 1998).

Os resultados satisfatórios observados no tratamento de doentes com dor decorrente de câncer incentivaram a realização de estudos sobre a utilização de sistemas implantáveis para tratar doentes com dor de outras naturezas. Entretanto, os resultados dos estudos preliminares não foram animadores. Coombs *et al.* (1983) implantaram sistema para infusão prolongada de opióides no compartimento epidural em cinco doentes com lombalgia, mas os resultados foram insatisfatórios, apesar de não terem ocorrido inconveniências relacionadas aos cateteres. Auld *et al.* (1985) observaram melhora da dor em 65% de 32 doentes com síndrome dolorosa pós-laminectomia, mas às custas de numerosos problemas relacionados ao sistema implantado, incluindo a migração do cateter, em 12% dos casos, ou seu mau-funcionamento em 41%, possivelmente devidos à sua localização epidural. Essas ocorrências acarretaram pessimismo quanto ao mérito do método. Na segunda metade da década de 1980, este panorama sofreu profunda transformação. Penn e Paice (1987) avaliaram prospectivamente 35 doentes tratados com infusão IT de opióides; dos quais oito não tinham câncer; quatro apresentavam dor decorrente de aracnoidite, dois, dor

decorrente de esclerose múltipla e dois, neuralgia pós-herpética. Os resultados foram excelentes em 50% dos casos de dor não-decorrente de câncer e bons nos demais durante período de seguimento com duração média de 21 meses; os efeitos adversos foram raros e não houve infecção ou problemas operacionais com o sistema implantado. Brazenor (1987) concluiu que o resultado foi satisfatório em um doente com dor mielopática e em um com dor decorrente de infarto talâmico com a infusão IT de opióide durante período de 444 e 156 dias, respectivamente. Follett *et al.* (1992) avaliaram retrospectivamente 37 doentes tratados com infusão IT de opióides; um apresentava dor relacionada à espasticidade e um, à doença de Beçhet. Houve remissão da dor em ambos e os efeitos colaterais foram toleráveis.

Krames e Lanning (1993) avaliaram retrospectivamente durante cinco a 47 meses (média de 27,8 meses), três doentes com dor nociceptiva, cinco com dor neuropática e oito com dor mista; três haviam sido tratados apenas com opióide por via IT e 13, com opióide associado à bupivacaína para minimizar os efeitos adversos de doses elevadas de opióides. Apesar da boa ou excelente melhora em 81% dos casos, não houve modificação nos índices do Questionário de Dor McGill (QDM). Não ocorreram adversidades significativas e apenas dois doentes necessitaram revisão do sistema devido a mau-funcionamento do cateter; concluíram que a melhora foi mais satisfatória e houve menos efeitos adversos em dez dos 13 doentes tratados também com bupivacaína e que doentes com dor neuropática beneficiaram-se mais.

Whitehurst *et al.* (1993) trataram 27 doentes (56% com lombalgia, 22% com síndrome dolorosa pós-laminectomia e 7% com dor neuropática isquêmica) durante período de seguimento de 18 meses e consideraram que os resultados foram bons em 28% dos casos, apesar da necessidade de revisões do sistema implantado, devido ao deslocamento do cateter em 41% deles.

Paice *et al.* (1996a) realizaram inquérito envolvendo médicos sobre a intensidade da dor avaliada segundo a EVA, utilização de fármacos analgésicos por via sistêmica e execução das atividades diárias de 429 doentes tratados com infusão IT de analgésicos; 170 (41%) doentes apresentavam síndrome dolorosa pós-laminectomia. Concluíram que a média da redução da intensidade da dor foi de 61%, tendo sido pequena a melhora das atividades diárias em 24,6% dos casos, moderada em 34,3% e marcante em 22,8%; ocorreram complicações relacionadas ao implante em 21,6% dos casos. Observaram também discrepância entre os relatos médicos e dos doentes; os médicos tenderam a considerar a condição melhor que os próprios doentes.

Hassenbusch *et al.* (1995) observaram melhora prolongada em 11 (61%) de 18 doentes com dor neuropática tratados com infusão IT de morfina ou fentanila avaliados prospectivamente durante 2,4 anos; a redução média da intensidade da dor foi de 39% segundo a EVA e a melhora na execução das atividades diárias foi moderada. Ao todo, seis (33%) doentes necessitaram revisão cirúrgica do sistema implantado devido a problemas com o cateter, mas não ocorreram infecções.

Winkelmuller (1996) observou resultados satisfatórios em 74,2% de 80 doentes tratados com infusão IT de opióides durante seis meses a 5,7 anos (média = 3,4 meses) e avaliados retrospectivamente segundo o QDM, questionário de qualidade de vida e de atividade física diária; ocorreu infecção em um caso e problemas com o sistema implantado implicando em necessidade de revisão cirúrgica em 14.

Angel *et al.* (1998) observaram que houve melhora boa ou excelente da dor em 73% de 11 doentes tratados com infusão IT de opióides avaliados prospectivamente durante três anos, em média. Entretanto, não consideraram qualidade de vida e não utilizaram o QDM ou outros métodos multidimensionais para avaliar a dor.

Pimenta *et al.* (1998) avaliaram 11 doentes durante 19,6 meses, em média e observaram redução da dor de 8,6 para 3,9 segundo a EVA, em média e melhora na qualidade de vida de 36% dos doentes.

Anderson e Burchiel (1999) trataram 30 doentes com infusão IT prolongada de opióides durante 24 meses e os avaliaram prospectivamente segundo o Questionário de Qualidade de Vida CIPI (“Chronic Illness problem Inventory”) (Kames *et al.*, 1984) e QDM; 14 doentes apresentavam síndrome dolorosa pós-laminectomia, um, lombalgia, cinco, neuropatia periférica, dois, dor pós-toracotomia, um,iringomielia, um, neurofibromatose, um, aracnoidite, um, coccicodínea, um, dor central decorrente de acidente vascular encefálico, um, dor no membro fantasma, e dois, dor mielopática. Concluíram que ocorreu redução de, pelo menos, 25% da intensidade da dor segundo a EVA em 50% dos doentes. Nesse estudo, entretanto, foram

incluídos poucos doentes, o período de acompanhamento foi curto e não houve grupo controle tratado com placebo.

O fármaco ideal para administração no compartimento do LCR deve apresentar eficácia farmacológica, reversibilidade de ação, ausência de efeito teto e de efeitos adversos, início rápido de ação e duração de efeito apropriada, não induzir tolerância ou dependência, não interagir adversamente com o tecido nervoso e seus envoltórios e com outros fármacos, ter baixo custo e ser de fácil administração e facilmente adquirido (Teixeira *et al.*, 2001). Vários medicamentos podem ser administrados no compartimento epidural ou subaracnóideo espinal ou intraventricular encefálico para aliviar a dor (Bennett *et al.*, 2000b; Valle *et al.*, 2001; Molloy, 2002). Dentre os mais utilizados clinicamente destacam-se os opióides (morfina, fentanila, sulfentanila, meperidina, buprenorfina), os ALs amidas (lidocaína, bupivacaína, ropivacaína), os agonistas adrenérgicos α -2 (clonidina, tizanidina), os agonistas do ácido γ -aminobutírico (GABA) A (midazolam) ou GABA-B (baclofeno), os glicocorticóides (metilprednisolona, triancinolona) e os anestésicos gerais derivados da fenciclidina (Wallace e Yaksh *et al.*, 2000; Bennett *et al.*, 2000a).

3.1 Analgésicos Opióides

A partir da década de 1980 ocorreu modificação dos conceitos que profissionais de saúde apresentavam sobre o uso crônico de opióides; passou-se a considerar que os mesmos não causavam invariavelmente dependência ou tolerância. A modificação baseou-se principalmente na boa resposta ao tratamento prolongado com opióides no tratamento da dor causada por câncer; evidenciou-se que ocorria melhora funcional e da qualidade de vida de 70% a 90% dos doentes assim tratados (Takeda, 1986; Ventafridda *et al.*, 1987a e 1987b; Vijayaram *et al.*, 1989; Schug *et al.*, 1990).

A partir de então as publicações sobre o uso de opióides por VO para tratar a dor não-oncológica tornaram-se mais comuns. Taub (1982) tratou com metadona 34 doentes com dor não relacionada ao câncer utilizada por VO durante até seis anos e concluiu que os resultados foram satisfatórios quanto à melhora da dor; ocorreram 13 casos de dependência sendo que oito apresentavam previamente histórico de abuso de drogas. Tennant e Uelmen (1983) acompanharam 22 doentes com dor não-oncológica e concluíram que os resultados foram satisfatórios em 15 doentes que voltaram ao trabalho e não ocorreu dependência psíquica. France *et al.* (1984) trataram 16 doentes com síndrome dolorosa pós-laminectomia com metadona durante 13 meses; ocorreu melhora de mais do que 75% da dor em 13 doentes e de mais do que 50% em todos e não houve abuso do uso. Portenoy e Foley (1986) trataram com opióides 46 doentes com dor de etiologia oncológica ou não durante seis meses a 10 anos e observaram que ocorreu analgesia adequada em 19, parcial em 13 e inadequada em 14;

houve dois casos de abuso. Urban *et al.* (1986) trataram três doentes com dor no órgão fantasma com metadona utilizada por VO durante 22 meses; houve melhora de mais do que 50% da dor em todos os doentes e não ocorreu adição. Tennant *et al.* (1988) trataram 52 doentes com metadona administrada por VO durante período com duração média superior a 12 meses; ocorreu analgesia adequada em 88% dos casos, parcial em 12% e comportamento de adição em nove e as doses foram estáveis na maioria dos doentes. Zenz *et al.* (1992) trataram 100 doentes com morfina, buprenorfina ou dihidrocodeína durante 19 a 1472 dias; os resultados foram bons em 51% dos casos e parciais em 28% e nenhum doente apresentou comportamento de adição ou de abuso. ³Kell *et al.* (1993) *apud* Portenoy (1996) trataram 16 doentes com cefaléia vascular com metadona durante mais de três anos e os resultados foram bons em todos e não houve nenhum caso de abuso. ⁴Wanlu *et al.* (1988) *apud* Portenoy, (1996) trataram com metadona 76 doentes com lombalgia durante seis a 76 meses; houve melhora superior a 25% da dor original em 87% dos doentes e houve abuso apenas em sete deles. Moulin *et al.* (1996) trataram doentes com síndrome complexa de dor regional (SCDR) com morfina ou placebo administrados por VO segundo estudo duplamente encoberto e randomizado e observaram melhora significativa da dor nos doentes que utilizaram a droga ativa.

Além do tratamento da dor, os opióides são indicados para o tratamento da tosse, diarreia, choque séptico, isquemia encefálica e

³ Kell MJ, Musselman DL. Methadone prophylaxis of intractable headaches: pain control and serum opioid levels. *AJPM*. 1993; 3:7-14.

⁴ Wanlu C, Urban B, France RD. Long-term narcotic therapy in chronic pain. Canadian Pain Society and American Pain Society Joint Meeting. Toronto, Canada; 1998. p. 10-3.

desconforto respiratório de doentes com doença respiratória obstrutiva crônica ou com câncer avançado, condições em que doses menores do que as analgésicas são empregadas (Twycross, 1994).

Na maioria das publicações, as doses dos opióides estabilizam-se durante tratamentos prolongados (Twycross, 1974; Taub, 1982; France *et al.*, 1984; Foley e Inturrisi, 1987; Hill, 1990; Schug *et al.*, 1990; Brescia *et al.*, 1992; Schofferman, 1993). Além disso, os efeitos adversos tenderam a desaparecer com o prolongamento do seguimento; a obstipação é adversidade persistente (Foley e Inturrisi, 1987). Em doentes com dor não-relacionada ao câncer, as melhoras física e psicossocial foram tão ou mais importantes que a analgesia.

Os opióides mimetizam a ação dos peptídeos opióides endógenos. Foram isoladas quatro famílias de peptídeos opióides endógenos: as encefalinas, as endorfinas, as dinorfinas e a nociceptina (Hughes *et al.*, 1975). Cada uma delas deriva de um polipeptídeo precursor distinto e distribui-se em alguns tecidos particulares (Kosterlitz, 1985; Dickenson e Suzuki, 1999). Esses precursores são a pró-encefalina (pró-encefalina-A), a pró-opiomelanocortina (POMC) e a pró-dinorfina (pró-encefalina-B) (Pasternak, 1993). Os peptídeos opióides endógenos são codificados por genes diferentes, expressos em unidades neuronais ou em células distintas e apresentam seletividade diferente para as várias classes de receptores opióides (Herz *et al.*, 1987; Reisine e Pasternak, 1996).

Estudos imunohistoquímicos visando a analisar o ácido ribonucléico mensageiro (RNAm) dos pró-peptídeos e anticorpos contra as seqüências de

aminoácidos dos receptores permitiram com grande resolução, a identificação de neurônios que contêm os diferentes tipos de opióides endógenos e seus receptores (Anton *et al.*, 1996; Riedl *et al.*, 1996; Zhang *et al.*, 1998).

A distribuição dos peptídeos da POMC é relativamente restrita ao SNC. Seus níveis são mais elevados no núcleo arqueado, que se projeta amplamente nas regiões límbicas, tronco encefálico e medula espinal (Lewis, 1980), ou seja, em muitas estruturas do encéfalo humano onde a estimulação elétrica alivia a dor (Pilcher *et al.*, 1988). Os peptídeos derivados da pró-encefalina ocorrem em diversas regiões do SNC relacionados ao processamento da dor (lâminas I e II do CPME, núcleo do trato espinal do nervo trigêmeo, substância cinzenta periaquedutal mesencefálica), modulação do comportamento (amígdalas, hipocampo, loco cerúleo, córtex cerebral), controle motor (núcleo caudado, globo pálido) e à regulação das funções neurovegetativas (bulbo) e neuroendocrinológicas (eminência mediana) (Pasternak, 1993). Também são encontrados na medula da glândula suprarrenal, plexos nervosos e glândulas exócrinas do estômago e do intestino (Reisine e Pasternak, 1996). Estes peptídeos são observados principalmente em interneurônios de axônios curtos, embora existam também em alguns feixes de fibras encefalinérgicas longas. Os peptídeos oriundos da pró-dinorfina e da pró-encefalina distribuem-se amplamente no SNC e freqüentemente são encontrados em neurônios comuns; embora cada família de peptídeos geralmente localize-se em diferentes grupos de neurônios, algumas vezes, mais de uma família se expressa no mesmo neurônio (Weihe *et al.*, 1988).

Cogita-se que, além dos peptídeos endógenos, a morfina, a codeína e correlatos morfínicos possam ocorrer naturalmente nos tecidos de mamíferos conjugadamente ou ligados a proteínas. Foram descritas vias metabólicas hepáticas no rato que sintetizam morfina (Donnerer *et al.*, 1987; Weitz *et al.* 1987).

Estudos autorradiográficos permitiram a quantificação do número de receptores opióides e estimaram a influência de várias anormalidades no número de receptores presentes na medula espinal (Besse *et al.*, 1990; Jia *et al.*, 1998; Rahman *et al.*, 1998). Por exemplo, observou-se que o nível de dinorfina na medula espinal aumenta em situações de inflamação devido à indução da síntese de pró-dinorfina e que o número de receptores opióides reduz-se após a secção das raízes sensitivas (Dubner e Ruda, 1992).

A Tabela 1 apresenta os receptores opióides conhecidos e seus ligantes agonistas e antagonistas.

Tabela 1 - Distribuição dos receptores opióides e os ligantes agonistas endógenos ou não e seus antagonistas

Receptor opióide	Peptídeo endógeno	Agonista sintético	Antagonista
μ	β -Endorfina Endomorfina	Morfina DAMGO	Naloxona β -FNA
δ	Met-enkefalina Leu-enkefalina	DPDPE SNC-80 DSTBULET	Naltrindol Naloxona
?	Dinorfina-A Dinorfina-B	U50488H Pentazocina	Naloxona
ORL1	Nociceptina/OPQ	Não identificado	{Phe? (CH ₂ NH)Gli ₂ }NC(113)NH ₂

Receptores opióides μ . A maioria dos opióides utilizados na prática clínica é relativamente seletiva para os receptores μ (Reisine e Pasternak, 1996; Teixeira, 2003). A β -endorfina e as encefalinas apresentam muita afinidade pelos receptores μ . A dinorfina-A também liga-se fortemente aos receptores μ , mas não tanto quanto aos receptores δ (Pasternak, 1993); é possível que seja o ligante natural deste último receptor (Donnerer *et al.*, 1987; Weitz *et al.*, 1987). Embora tenham sido desenvolvidos muitos agonistas altamente seletivos para os receptores μ , os antagonistas muito contribuíram para definir as ações farmacológicas destes receptores (Reisine e Pasternak, 1996). A β -funaltrexamina (β -FNA) bloqueia irreversivelmente os receptores μ , enquanto a naloxonazina antagoniza seletivamente o subtipo μ_1 do receptor μ . O uso destes antagonistas em modelos animais evidenciou que a morfina pode proporcionar analgesia tanto por via espinal (μ_1) como supraespinal (μ_2) (Pasternak, 1993). Acredita-se que a depressão respiratória e a constipação devida à inibição do trânsito gastrointestinal causadas pelos opióides sejam mediadas pelos receptores μ_2 (Reisine e Pasternak, 1996).

Receptores δ . Evidenciaram-se três tipos de receptores δ (Dickenson e Suzuki, 1999). Os receptores δ_1 são marcados seletivamente pelo agonista U50.488H e antagonizados pela nor-binaltorfimina (Clark *et al.*, 1989). A dinorfina é o ligante natural do receptor δ_1 . A administração de U50.488H na medula espinal determina analgesia em modelos animais (Kosterlitz, 1985; Reisine e Pasternak, 1996). Estudos de ligação sugeriram a existência de receptores δ_2 ; porém suas propriedades farmacológicas não foram evidenciadas (Traynor, 1989). Os receptores δ_3 também foram identificados

em estudos sobre ligação (Clark *et al.*, 1989). Ao contrário dos receptores κ_1 , que produzem analgesia a nível espinal (Pasternak, 1993), os receptores κ_3 aliviam a dor via mecanismos supraespinais (Paul *et al.*, 1991). Embora os efeitos dos receptores κ_3 sejam prontamente revertidos com inúmeros antagonistas de opióides, não se identificou nenhum antagonista seletivo para κ_3 . Os receptores κ_3 correspondem aos receptores de nalorfina de Martin (Martin e Sloan, 1977; *apud*⁵Paul *et al.*, 1991).

Receptores d. As encefalinas são os ligantes endógenos dos receptores d. O conhecimento da farmacologia do receptor d dependeu do desenvolvimento de agonistas e antagonistas altamente seletivos, como o naltrindol (Reisine e Pasternak, 1996). Usando estas drogas, provou-se que havia analgesia d nas estruturas espinais e supraespinais, embora na medula espinal o efeito seja mais robusto. Foram propostas duas subclasses de receptores d com base na sensibilidade ao bloqueio por vários antagonistas, o d_1 e o d_2 (Sofuoglu *et al.*, 1991; Portoghesi *et al.*, 1992; Pasternak, 1993). Os agonistas [D-Pro²,Glu⁴] deltorfina e DSLET ([D-Ser²,Leu⁵]encefalina-Thr⁶) ligam-se preferencialmente aos receptores d_2 , enquanto o DPDPE ([D-Pen²,D-Pen⁵]encefalina) apresenta mais afinidade pelos receptores d_1 . Os receptores μ e d apresentam sinergia na medula espinal. Entretanto, causam mínima tolerância cruzada (Stevens e Yaksh, 1992).

Receptores opióides órfãos (*orphan opioid receptor* ou ORL1). A seqüência de aminoácidos do receptor opióide d foi primeiro determinada com técnica de clonagem por Evans *et al.* (1992). Devido à esperada homologia

⁵ Paul D, Pick CG, Tive LA, Pasternak GW. Pharmacological characterization of nalorphine, a kappa 3 analgesic. *J Pharmacol Exp Ther.* 1991; 257(1):1-7.

existente entre os receptores, a partir desta primeira clonagem outros receptores foram clonados, incluindo-se o μ (Chen *et al.*, 1993, Uhl *et al.*, 1994). Observou-se também que 60% das seqüências de aminoácidos dos receptores μ , δ e κ são idênticas entre si (Evans *et al.*, 1992; Wang *et al.*, 1994). O mesmo método foi então utilizado para a investigação de novos subtipos de receptores, o que induziu a descoberta de um novo receptor, o ORL1, em ratos (Wick *et al.*, 1994) e em seres humanos (Peluso *et al.*, 1998). O ligante endógeno para o receptor ORL1 é a nociceptina ou orfanina (Meunier *et al.*, 1995; Reinscheid *et al.*, 1995). A nociceptina é encontrada em regiões próximas aos locais de ação dos outros peptídeos endógenos na medula espinal e sua ação não é inibida pela rizotomia, o que sugere que a analgesia induzida ocorre via neurônios internúcleares da medula espinal ou via tratos oriundos de centros nervosos rostrais a ele (Riedl *et al.*, 1996). Os receptores ORL1 exercem ação inibitória na medula espinal atuando segundo os mesmos mecanismos de outros receptores, ou seja, via abertura dos canais de potássio (K^+) e fechamento dos canais de cálcio (Ca^{++}) (Connor *et al.*, 1996; Vaughan e Christie, 1996). A ação supraespinal é controversa; é possível que apresente ação excitatória e atue como “anti-opióide” (Henderson e McKnight, 1997; Taylor e Dickenson, 1998). Os efeitos da nociceptina não são revertidos pela naloxona, o que sugere que os mecanismos de ligação entre ela e seus receptores sejam diferentes dos dos receptores μ , δ e κ (Darland *et al.*, 1998; Hao *et al.*, 1998; Dickenson e Suzuki, 1999).

Mecanismos de ação dos opióides. Os opióides ligam-se a um ou mais receptores opióides ligados à proteína G (μ , δ , κ , ORL1) nos tecidos

não-neuronais (musculatura lisa), no sistema nervoso periférico (SNP) e em diversas áreas do SNC, onde modulam a atividade sensitiva, motora, neurovegetativa, neuroendócrina e psíquica (Teixeira e Figueró, 2001).

Ação no sistema nervoso periférico. Os receptores periféricos são inativos sob condições normais, mas tornam-se ativos quando ocorre inflamação ou lesão tecidual (Stein, *et al.*, 1990; Stein, 1993 e 1995). Embora com menos magnitude, os opióides aplicados localmente podem reduzir a necessidade do seu uso por via sistêmica e, desse modo reduzir seus efeitos sistêmicos (Teixeira, 2003); os receptores opióides periféricos ativados podem reduzir a liberação tecidual de neurotransmissores algio gênicos como a colecistocinina (CCK) e a substância P (SP) (Schafer *et al.*, 1998).

Ação no corno posterior da substância cinzenta da medula espinal. Os receptores opióides localizam-se nas terminações proximais das fibras C do SNP, especialmente na lâmina I e na substância gelatinosa do CPME onde predominam os receptores μ , seguindo-se os receptores d e k (Dickenson e Suzuki, 1999). Os opióides exercem ação pré e pós-sináptica.

Os receptores opióides são sintetizados nos corpos celulares dos gânglios das raízes sensitivas e transportados distalmente para os nervos periféricos e, proximalmente, até terminações centrais das fibras C nas lâminas superficiais do CPME (lâmina I e substância gelatinosa). A ação dos opióides nos receptores ligados à proteína G (μ , d, k e ORL1) resulta em abertura dos canais de K^+ , enquanto que a ação nos receptores k pode resultar em fechamento dos canais de Ca^{++} (Teixeira, 2003). A hiperpolarização da terminação proximal devida à abertura dos canais de K^+

ocorre concomitantemente à diminuição da abertura dos canais de Ca^{++} do que resulta redução do influxo de Ca^{++} (Duggan e North, 1984; Connor *et al.*, 1996; Vaughan e Christie, 1996). Disto resulta diminuição da liberação de neurotransmissores excitatórios pelas fibras C, incluindo as taquicininas, aminoácidos excitatórios e outros peptídeos, que agem nos receptores excitatórios dos neurônios do CPME (Yaksh *et al.*, 1980). Existem receptores d nas membranas das vesículas intracelulares que contêm SP; quando o estímulo nociceptivo libera SP, ocorre exposição de maior quantidade de receptores opióides d que modulam o estímulo doloroso (Dickenson e Suzuki, 1999).

Os opióides diminuem a ação da SP e da CCK via hiperpolarização da membrana pós-sináptica nos neurônios pós-sinápticos decorrente da abertura de canais de K^+ e fechamento de canais de Ca^{++} (Duggan e North, 1984). Os receptores pós-sinápticos localizam-se nos dendritos e no corpo celular dos neurônios de projeção rostral e nos interneurônios do CPME. Os opióides podem ainda, via GABA, ativar interneurônios inibitórios que inibem neurônios que veiculam estímulos dolorosos (Hwang e Yaksh, 1997; Yaksh, 1989; Magnuson *et al.*, 1990). A ação opióide na transmissão das fibras A é menos importante do que nas fibras C. Há evidências eletrofisiológicas de que, para a analgesia pós-sináptica, há necessidade de doses maiores de opióides do que para a analgesia pré-sináptica (Lombard e Besson, 1989). A alodínea decorre da atividade das fibras grossas do tipo A, cujas terminações pré-sinápticas no CPME não apresentam receptores opióides. Como há poucos receptores pós-sinápticos, os opióides são pouco eficazes

no tratamento dessa anormalidade sensitiva (Yaksh e Noueihed, 1985; Dickenson e Suzuki, 1999; Yaksh e Harty 1988).

Ação no sistema nervoso central supraespinal. A estimulação elétrica ou química da substância cinzenta periaquedutal mesencefálica, do núcleo magno da rafe e do loco cerúleo induz analgesia que é suprimida pela naloxona (Duggan e North, 1984). A analgesia provavelmente é relacionada à atividade das vias aminérgicas bulboespinais que inibem o processamento da informação nociceptiva no CPME (Yaksh 1985; Reisine e Pasternak, 1996). Os receptores opióides estão também presentes em concentrações elevadas e regulam a atividade de diversas regiões do encéfalo, muitas das quais envolvidas no processamento das emoções, estresses e recompensas (Mansour *et al.*, 1995; Zubieta *et al.*, 2003). Incluem-se, entre eles, o cíngulo anterior (Vogt *et al.*, 1995), o córtex pré-frontal (Marek e Aghajanian, 1998), o córtex insular (Zubieta *et al.*, 2001), a amígdala (McGaugh, 2000), o núcleo acumbente e o globo pálido ventral (Steiner e Gerfen, 1998; Napier e Motrovic, 1999). Demonstrou-se que há supressão das reações de estresse e de medo em animais submetidos a situações de medo condicionado ou de separação mãe e filho quando é realizado tratamento com opióides (Kalin e Shelton, 1989; Good e Wastbrook, 1995). Os receptores μ suprimem a reatividade emocional e os receptores δ exercem efeito oposto em ratos (Filliol *et al.*, 2000). O sistema dopaminérgico mesolímbico é modulado pelos receptores μ e, talvez, pelos receptores δ e relaciona-se à modificação do comportamento e à euforia (Zubieta *et al.*, 2003). A disforia causada pela inibição da liberação de dopamina pelos neurônios estriatais e corticais é atribuída aos receptores δ ou

ao desequilíbrio entre a atividade dos receptores δ e κ , uma vez que os agonistas κ inibem a ativação das células dopaminérgicas da substância negra (Walker *et al.*, 1988; Werling *et al.*, 1988).

O *loco cerúleo* contém neurônios noradrenérgicos e elevada concentração de receptores opióides. Admite-se que participe criticamente das sensações de alarma, pânico, medo e ansiedade. Sua atividade é inibida pelos opióides exógenos e endógenos (Reisine e Pasternak, 1996).

Atuando no hipotálamo, os opióides reduzem as reações à estimulação aferente sistêmica e aos estressores, reduzem agudamente a temperatura corpórea e elevam-na cronicamente (Howlett e Ress, 1986). Os receptores opióides μ parecem também estar envolvidos na regulação da consolidação da memória emocional através de interações com terminações noradrenérgicas na amígdala (Quirarte *et al.*, 1998).

Ação no eixo hipotálamo-hipofisário. A morfina atua no receptor δ e inibe a liberação do fator liberador de corticotrofina no hipotálamo reduzindo a liberação do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) (Grossman, 1988). Parece também inibir as reações do binômio ACTH-cortisol frente aos estresses (Howlett *et al.*, 1986). A morfina inibe a liberação de β -endorfina, pois esta é liberada concomitantemente com o ACTH pela hipófise. A morfina inibe a liberação do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) e, portanto, as concentrações circulantes do hormônio luteinizante (LH) e estimulante dos folículos (FSH). A β -endorfina também inibe a produção de GnRH o que parece representar função fisiológica de retroalimentação gonadal para liberação de GnRH (Grossman, 1988). Ocorre redução das

concentrações plasmáticas da testosterona e do cortisol como resultado das baixas concentrações de hormônios tróficos hipofisários. A secreção de tireotrofina mantém-se relativamente inalterada após a administração de morfina. A administração de agonistas μ e de β -endorfina aumenta a concentração de prolactina no plasma, provavelmente devido à redução da secreção de dopamina pela eminência mediana e da inibição da atividade dopaminérgica. Embora alguns opióides aumentem a secreção do hormônio do crescimento, a administração de morfina ou β -endorfina exerce pouco efeito na concentração desse hormônio no sangue circulante. Ocorre tolerância aos efeitos da morfina administrada cronicamente sobre os fatores liberadores hipotalâmicos. Os ciclos menstruais interrompidos pelo uso intermitente de heroína normalizam-se nas mulheres tratadas com metadona; as concentrações circulantes do LH e da testosterona geralmente mantêm-se na faixa normal nos homens (Reisine e Pasternak, 1996). A administração de agonistas opióides tende a produzir efeitos antidiuréticos nos seres humanos e os agonistas μ inibem a liberação do hormônio antidiurético e causam diurese. A naloxona altera a liberação de muitos hormônios hipofisários e aumenta a liberação do LH e FSH e reduz a liberação de prolactina e de hormônio de crescimento; este último fenômeno, porém, não ocorre em doentes com acromegalia (Grossman, 1988). Portanto, embora os opióides alterem a secreção de todos os hormônios hipofisários, fisiologicamente atuam de modo mais importante na secreção do LH, FSH, ACTH e talvez da vasopressina (Howlett *et al.*, 1986; Cescato e Musolino, 2006).

Efeitos na respiração. A depressão respiratória deve-se à ação dos opióides nos receptores μ , κ e δ do tronco encefálico. Ocorre redução da velocidade da ventilação, do volume corrente e da ventilação/minuto (Teixeira, 2003). O efeito mais importante é a redução na reação dos centros respiratórios bulbares ao CO_2 (Foley e Inturrisi, 1987). A estimulação da respiração pela ação da hipóxia nos quimiorreceptores ainda pode atuar mesmo quando os opióides reduzem a reatividade ao CO_2 ; nesses casos, entretanto, a inalação de O_2 pode causar apnéia (Reisine e Pasternak, 1996); os doentes tratados com doses elevadas de morfina ou outros agonistas μ podem respirar quando assim solicitados, mas permanecem relativamente apnéicos quando a ordem não é ofertada. A depressão respiratória é evidente mesmo com doses muito pequenas de opióides mas suficientes para alterar a consciência e acentua-se progressivamente à medida que a dose aumenta. Nos seres humanos, a morte por intoxicação com morfina quase sempre se deve à parada respiratória (Teixeira, 2003). Embora os efeitos respiratórios sejam documentados com doses padronizadas de morfina, a depressão respiratória raramente constitui problema na prática clínica quando não há disfunção pulmonar subjacente. Os efeitos depressores máximos ocorrem mais rapidamente com agentes mais lipossolúveis. Ocorre depressão respiratória máxima em 5 a 10 minutos após a administração intravenosa (IV) de morfina ou 30 a 90 minutos após sua administração intramuscular (IM) ou subcutânea (SC). O volume respiratório por minuto pode cair até quatro a cinco horas após o uso de doses terapêuticas de morfina (Reisine e Pasternak, 1996).

O sono natural também reduz a sensibilidade do centro bulbar ao CO₂. Portanto, os efeitos da morfina e do sono complementam-se. A dor contrapõe-se parcialmente à depressão respiratória causada pelos opióides; depressão respiratória pode ocorrer quando são realizados procedimentos analgésicos e é mantida a dose original dos opióides ou quando os doentes apresentam apnéia do sono, doença pulmonar obstrutiva crônica ou obesidade mórbida ou sofrem cirurgias abdominais, condições em que a respiração suportada pela musculatura intercostal pode tornar-se fundamental e ser comprometida pelos opióides (Teixeira *et al.*, 2001). Quando a dose é titulada gradualmente, a depressão respiratória não se manifesta.

Efeitos no reflexo da tosse. Os opióides também deprimem o centro da tosse no bulbo. Não existe relação entre a depressão da respiração e a depressão da tosse pois há agentes opióides antitussígenos que não deprimem a respiração. A supressão da tosse envolve receptores bulbares menos sensíveis à naloxona do que os envolvidos na analgesia. Podem ocorrer crises de broncoespasmo em doentes com asma devidas talvez, à liberação de histamina, à depressão respiratória e à redução da umidificação das secreções (Reisine e Pasternak, 1996).

Efeitos eméticos. Os opióides geram náuseas e vômitos, pois agem na zona quimiorreceptora do bulbo. A náusea e o vômito são relativamente raros nos doentes acamados que recebem doses terapêuticas de morfina. Porém ocorrem náuseas e vômitos em cerca de 40% e 15% dos doentes que deambulam, respectivamente, o que sugere a participação vestibular

na sua ocorrência; é provável que a morfina e os opióides sintéticos correlacionados a ela aumentem a sensibilidade vestibular e seus efeitos nauseantes e eméticos (Foley e Inturrisi, 1987).

Efeitos cardiovasculares. Em doses terapêuticas, os opióides não alteram a função do miocárdio em indivíduos sadios; em coronariopatas tratados com doses terapêuticas, entretanto, reduzem o consumo de oxigênio, o débito cardíaco, a pressão do ventrículo esquerdo e a pressão diastólica (Sethna *et al.*, 1982). Podem também causar vasodilatação periférica, diminuir a resistência periférica e inibir os reflexos barorreceptores (Roth *et al.*, 1988).

Efeitos pupilares. A morfina e muitos agonistas μ e κ contraem a pupila porque excitam o sistema nervoso parassimpático. Miose acentuada ou pupilas puntiformes são patognomônicas de intoxicação com agonistas μ ; todavia, ocorre midríase quando sobrevém hipóxia. Apesar da ocorrência de certa tolerância ao efeito miótico, os usuários crônicos mantêm as pupilas contraídas quando as concentrações circulantes de opióides são elevadas. Doses terapêuticas de morfina aumentam o poder de acomodação e reduzem a tensão intraocular (Reisine e Pasternak, 1996).

Convulsões. Doses elevadas de morfina e opióides afins causam convulsões em animais devido a inúmeros mecanismos. Diferentes opióides determinam convulsões com características diferentes. Drogas com ação semelhante à morfina excitam alguns grupos de neurônios, especialmente as células piramidais do hipocampo; é provável que esses efeitos excitatórios resultem da inibição da liberação de GABA pelos interneurônios.

Os agonistas seletivos δ causam efeitos semelhantes. As convulsões podem ser causadas por alguns opióides com doses apenas moderadamente superiores às necessárias para analgesia, especialmente em crianças; com outros opióides, entretanto, as convulsões só ocorrem quando as doses são muito maiores do que as necessárias para produzir analgesia profunda. Geralmente não ocorrem convulsões com os agonistas potentes μ usados em anestesia (Duthie e Nimmo, 1987).

Efeitos no trato gastrointestinal. A morfina e outros agonistas μ geralmente reduzem a secreção de ácido clorídrico; a ativação dos receptores opióides das células parietais aumenta a secreção, mas os efeitos indiretos predominam na maioria das vezes, incluindo a maior secreção de somatostatina pelo pâncreas e a pequena liberação de acetilcolina (Kramer *et al.*, 1989). Os opióides reduzem a motilidade gástrica, prolongam a duração do esvaziamento do estômago e podem aumentar a probabilidade de refluxo gastroesofágico (Duthie e Nimmo, 1987). A morfina reduz as secreções biliares, pancreáticas e intestinais, alentece a digestão do alimento no intestino delgado, aumenta o tono de repouso e a amplitude das contrações segmentares ritmadas do tipo não-propulsivo, reduz acentuadamente as contrações propulsivas e causa espasmos periódicos. Os segmentos proximais do intestino delgado, especialmente o duodeno, sofrem mais sua ação do que o íleo (Dooley *et al.*, 1988). O alentecimento do trânsito do bolo alimentar resulta em aumento de absorção de água e em redução da secreção intestinal e, conseqüentemente, em aumento da viscosidade do conteúdo intestinal (Reisine e Pasternak, 1996). Após a

administração de morfina, a peristalse propulsiva no cólon reduz-se ou é abolida e o tono e a amplitude das contrações não-propulsivas ritmadas do cólon aumentam até causar espasmo. Ocorrem também aumento do tono esfinteriano anal e redução do relaxamento reacional à distensão do reto. O conseqüente alentecimento do trânsito intestinal determina considerável desidratação das fezes, fenômeno que dificulta seu deslocamento através do cólon. Estas ações, combinadas com a não-percepção dos estímulos sensitivos normais do reflexo de defecação decorrente das ações centrais, contribuem para a obstipação causada pela morfina (Duthie e Nimmo, 1987).

Efeitos no trato biliar. A morfina causa contração do esfíncter de Oddi e aumento da pressão no colédoco resultando em agravamento ou exacerbação de cólicas biliares e em elevação da amilase e da lipase plasmáticas. Os opióides como a meperidina, a fentanila e alguns agonistas-antagonistas (butorfanol e nalbufina) causam aumento menos acentuado da pressão no trato biliar (Staritz *et al.*, 1988).

Efeitos no sistema imunológico. Os receptores opióides μ são seletivos para a morfina nas células imunitárias. Os receptores κ estão presentes em vários tecidos em células envolvidas nos mecanismos de defesa; os agonistas κ parecem atuar de modo autócrino e parácrino e modulam tanto as reações imunitárias humorais como as celulares (Teixeira, 2003). Os opióides podem atuar como citocinas e regular as funções dos granulócitos e dos monucleares. As endorfinas e as encefalinas atuam como hormônios quando secretadas na circulação sistêmica e podem influenciar a atividade dos tecidos periféricos envolvidos na defesa e na imunidade. A

administração de morfina em animais suprime a atividade das células citotóxicas naturais e acelera o crescimento de implantes tumorais. A morfina parece reduzir a proliferação de timócitos em resposta à interleucina-2 ou aos mitógenos (Teixeira, 2003); estes efeitos parecem ser mediados pela sua ação no SNC. Entretanto, a β -endorfina aumenta a atividade citotóxica dos monócitos humanos e o recrutamento de precursores de células citotóxicas *in vitro*; também pode exercer potente efeito quimiotático nestas células (Sibinga e Goldstein, 1988).

Efeitos no ureter e bexiga. A morfina inibe o reflexo de micção e aumenta o tono do esfíncter externo e o volume da bexiga; algumas vezes pode haver necessidade de cateterização vesical após o uso de doses terapêuticas de morfina. A estimulação dos receptores μ ou δ do encéfalo ou da medula espinal induz efeitos semelhantes na motilidade vesical, enquanto os agonistas κ reduzem a discinesia entre o esfíncter e o músculo detrusor na bexiga. Sobrevém tolerância a estes efeitos adversos dos opióides (Dray e Nunan, 1987).

Efeitos no tegumento. Doses terapêuticas de morfina dilatam os vasos sanguíneos cutâneos e ruborizam a pele da face e das regiões cervical e rostral do tórax. Estas manifestações podem decorrer, em parte, da liberação de histamina e serem responsáveis pela sudorese e pelo prurido que ocorre ocasionalmente após a administração sistêmica ou IT de morfina. O prurido, em parte, parece decorrer da atuação neuronal, já que é desencadeado por opióides que não liberam histamina e é prontamente abolido com doses baixas de naloxona (Ballantyne *et al.*, 1988). É possível

que outras substâncias como as prostaglandinas, a SP, a serotonina (5-HT) e as interleucinas que sofrem alteração da função com a utilização de opióides possam também contribuir para a ocorrência de prurido (Teixeira *et al.*, 2001).

Tolerância, dependência física e psíquica

A possibilidade de dependência física e psíquica são a maior preocupação com uso de opióides para tratar a dor não-oncológica.

Dependência física é fenômeno fisiológico e definido como desenvolvimento de síndrome de retirada que se manifesta após a interrupção abrupta de um medicamento, redução substancial da dose ou administração de drogas antagonistas (Rinaldi *et al.*, 1988). Dependência física não significa adição (Teixeira 2003). Adição é definida como busca compulsiva por uma substância, resultando em danos físico, psíquico ou social ao usuário que se mantém utilizando a droga apesar dos prejuízos causados. A adição deve ser diferenciada da “pseudoadição”, definida como comportamento aberrante observado em doentes que reagem à experiência dolorosa descontroladamente devido à progressão da doença causal (Portenoy, 1996; Teixeira, 2003).

Opióides utilizados na prática clínica

Os opióides podem ser classificados como opiáceos ou alcalóides do ópio (codeína, morfina), opióides semi-sintéticos (buprenorfina) ou opióides sintéticos (metadona, oxycodona). Presentemente, são genericamente denominados como opióides, termo aplicado a compostos com ação semelhante no controle da dor. A relação entre potência e o efeito dos opióides não é absoluta, uma vez que há condições em que opióides fracos são mais apropriados e mais eficazes que os potentes. Os opióides controlam mais a dor prolongada em peso e contínua que dor em pontada ou em cólica. Podem ser empregados pelas vias oral (VO), retal, sublingual (SL), IM, IV, SC, transdérmica (TD), tópica, intrapleurar, intraperitoneal, epidural, IT, intraventricular, intra-articular ou nos troncos nervosos (Reisine e Pasternak, 1996). A maioria, por via sistêmica, apresenta efeito de curta duração. Fármacos de ação longa (metadona) ou preparados de liberação prolongada (tramadol, oxycodona, morfina, fentanila) possibilitam analgesia durando até 72 horas (Omoigui, 1995). As vias epidural, subaracnóidea e intraventricular proporcionam analgesia mais prolongada com menos quantidade de opióides que as sistêmicas. O tratamento deve ser iniciado com doses baixas, administradas a intervalos fixos e adaptadas a cada caso (Patt, 1992). Doses suplementares devem ser administradas sempre que ocorrer dor, a despeito da medicação analgésica rotineira. A dose noturna deve ser duplicada para evitar-se o despertar devido à dor (Foley e Inturrisi, 1987). Após a instituição do tratamento com fármacos de curta duração, a analgesia basal deve ser

mantida com preparados de liberação lenta ou de ação prolongada (Patt, 1992). A via TD permite administração contínua e prolongada com pequenas flutuações da concentração plasmática; não é, entretanto, indicada no tratamento da dor aguda (Omoigui, 1995). A infusão contínua ou intermitente por via IV é indicada em casos em que a VO não pode ser empregada devido à interrupção do trânsito digestivo, má-absorção, emese, disfagia, utilização da VO para administração de muitos fármacos ou quando a analgesia sistêmica deixa de ser satisfatória apesar das doses elevadas dos medicamentos ou há necessidade de analgesia imediata (Teixeira *et al.*, 2001). A via SC é opção que pode ser usufruída por doentes que necessitam de tratamento prolongado por via parenteral. A analgesia controlada pelo paciente (ACP) por via IV ou peridural é opção reservada para casos em que a capacidade intelectual e de compreensão do doente é suficiente para permitir a auto-administração com segurança. Recomenda-se o implante de câmaras conectadas ao sistema venoso para administração prolongada por via parenteral. Bombas de infusão portáteis permitem que a infusão parenteral seja realizada com mais conforto e segurança e de modo mais apropriado (Teixeira, 2003). Quando o fármaco não é eficaz por via sistêmica ou instala-se tolerância, as vias peridural, subaracnóidea ou intraventricular podem ser utilizadas, visto proporcionarem analgesia com doses inferiores às sistêmicas, sem a indução das alterações sensitivas ou motoras induzidas pelos ALs administrados pelas mesmas vias (Leavens *et al.*, 1982; Mandaus *et al.*, 1982; Hertz, 1987; Patt, 1992).

Os fármacos opióides são metabolizados no fígado e excretados pelo rim e fígado. Devem ser usados com cautela e a dose inicial deve ser reduzida em idosos, debilitados, hepatopatas, nefropatas, em doentes com afecções tireoideanas, suprarrenais, abdominais agudas, hipertrofia prostática, estenose uretral, hipertensão intracraniana e ou arritmias cardíacas (Rang e Dale, 1991). Cuidado especial é necessário quando administrados a doentes com crises agudas de asma, doença pulmonar obstrutiva, diminuição da reserva respiratória, hipóxia, hipercapnia, tratamento concomitante com sedativos, narcóticos ou com afecções que predisõem à depressão respiratória (Teixeira, 2003). A hipotensão arterial devida à redução da resistência vascular periférica limita o seu uso em doentes hipovolêmicos ou com tendência à hipotensão arterial ou com hipotensão decorrente do uso de fenotiazinas ou anestésicos (Omoigui *et al.*, 1995). O comprometimento das funções psíquicas pode influenciar o desempenho do doente durante a execução de tarefas que exijam atenção. Cruzam a placenta e são excretados no leite, podendo causar dependência física na criança que está sendo gerada ou amamentada. Doentes com insuficiência renal ou hepática ou que recebem doses elevadas de opióides podem apresentar convulsões e ou mioclonias (Jaffe e Martin, 1990).

Potencializam os efeitos depressores no SNC e nos aparelhos cardiocirculatório e respiratório dos sedativos, álcool, anestésicos voláteis, neurolépticos, antidepressivos tricíclicos, inibidores da mono-amino-oxidase (IMAO), anti-histamínicos, barbitúricos, benzodiazepínicos e clonidina e similares, em particular nos doentes idosos (Valle *et al.*, 2001). Os níveis

plasmáticos e os efeitos farmacológicos dos opióides são aumentados com antidepressivos tricíclicos, fluoxetina e cimetidina (inibidores do citocromo P-450) e diminuídos com fenitoína e rifampicina (indutores do citocromo P-450). O clareamento é acelerado com alcalinizantes urinários, havendo risco de síndrome de retirada quando é realizada a associação (Omoigui, 1995). Podem ocorrer reações, às vezes fatais (hipertemia, hipertensão, convulsões), quando a meperidina é associada aos IMAOs ou à isoniazida, ou quando estes forem usados até duas semanas antes do início do tratamento (Jaffe e Martin, 1990; Rang e Dale, 1991; Omoigui, 1995). A associação de opióides com adrenalina no compartimento IT ou peridural pode resultar em aumento de alguns efeitos adversos (náuseas). A meperidina não deve ser combinada na via de infusão com aminofilina, diazepam, furosemida, heparina, hidrocortisona, sulfato de magnésio, prednisona, fenitoína e ou bicarbonato de sódio, devido ao risco de interação farmacêutica (Teixeira *et al.*, 2001). São desaconselhadas associações de agonistas com agonistas-antagonistas (nalbufina, naloxona) ou agonistas parciais (buprenorfina) devido ao desencadeamento de sintomas e sinais de síndrome da retirada e de reversão da analgesia. Quando se optar por tal prescrição, estes últimos devem inaugurar o esquema medicamentoso e não serem seqüenciais aos agonistas (Foley e Inturrisi, 1987; Patt, 1992).

O tramadol, a morfina, a meperidina, a buprenorfina, a fentanila, a sufentanila, a alfentanila, a metadona e a nalbufina são opióides mais empregados por via parenteral. A morfina, o tramadol, a metadona, a meperidina e a fentanila são os mais utilizados por via espinal.

A analgesia pode ser melhorada ou prolongada com a adição de agonistas adrenérgicos α -2 (clonidina), ALs, analgésicos antiinflamatórios não esteróides (AINEs) ou outros medicamentos analgésicos aos opióides (Omoigui, 1995).

Opióides fracos

O fosfato de codeína, o dextropropoxifeno e o tramadol são os fármacos deste grupo disponíveis no Brasil. Os opióides fracos apresentam teto de analgesia; doses mais elevadas resultam em efeitos adversos, representados especialmente por náuseas e vômitos. Recomenda-se, portanto, associá-los aos analgésicos não-opióides.

O fosfato de codeína (metilmorfina) é apresentado para uso por VO, VR, IM ou SC; não há preparações para uso pela via IT. É um alcalóide do ópio que apresenta cerca de 10% da potência analgésica da morfina; a eficácia VO/parenteral é de aproximadamente 2/3 (Reisine e Pasternak, 1996; Teixeira *et al.*, 2001). A biodisponibilidade por VO é de 40% (12% - 84%) (Quiding *et al.*, 1993). Aproximadamente 2% a 10% da codeína administrada é desmetilada para formar morfina; a ação depende da conversão em morfina. A codeína não apresenta atividade analgésica em animais em que desmetilação é bloqueada ou em seres humanos com pouca capacidade de metabolizá-la devido à deficiência de CYP2-D6 e de CYP3A3/4 (Omoigui, 1995). Aparentemente 10% dos caucasianos não metabolizam a codeína e, portanto, não são beneficiados com essa droga. Seu principal metabólito, a codeína-6-glucoronida, também apresenta fraca ligação com os receptores μ . Nor-codeína, morfina-3-glucoronida e morfina-

6-glucoronida são também outros de seus metabólitos. Seus efeitos terapêuticos e adversos são reduzidos com inibidores enzimáticos, como a quinidina, a cimetidina, as fenotiazinas, o haloperidol, o ritonazil e alguns inibidores seletivos da recaptação de 5-HT e aumentados com o tabagismo, provavelmente em decorrência de indução enzimática. Apresenta intenso efeito béquico e obstipante e moderado efeito emetizante, que podem limitar seu emprego (Reisine e Pasternak, 1996).

O propoxifeno é apresentado para uso por VO; não há preparados para uso IT. É derivado sintético da metadona que exerce atividade analgésica graças a seu isômero dextrógero (dextropropoxifeno). Apresenta afinidade pelo receptor μ , semelhantemente ao que ocorre com a codeína, e exerce atividade inibitória no receptor N-metil-D-aspartato (NMDA). Sofre intensa transformação durante a primeira passagem pelo fígado. A disponibilidade sistêmica aumenta com o aumento das doses. Seu principal metabólico, o nor-propoxifeno, também é analgésico, mas cruza menos intensamente a barreira hematoencefálica. O dextropropoxifeno e o nor-propoxifeno apresentam concentrações plasmáticas estáveis cinco a sete vezes maiores após a primeira dose. O uso prolongado deve ser evitado em idosos. Não é béquico. Apresenta, por VO, 1/54 da potência da morfina. Causa menos náuseas, vômitos, sonolência, xerostomia, obstipação ou depressão respiratória que doses equianalgésicas baixas de morfina, especialmente durante o início do tratamento (Mercadante *et al.*, 1998); apresenta potência analgésica e adversidades menos intensas que a codeína, porém a duração do seu efeito é mais prolongada. Apresenta baixo

poder indutor de dependência e é útil no controle da síndrome de retirada em narcodependentes. Seu metabólito ativo, o nor-propoxifeno, exerce efeito anestésico local e alentece a condução cardíaca. A biodisponibilidade por VO é de 40%. O tabagismo altera a sua eficácia. Interage, aumentando o nível sérico e a toxicidade da carbamazepina. Associado ao acetaminofeno, acentua o efeito hipotrombinêmico dos dicumarínicos (Rang e Dale, 1991).

O tramadol é indicado para uso pelas vias VO, VR, IM, IV, SC, peridural, IT ou intraventricular (Reisine e Pasternak, 1996). É convertido no fígado em O-desmetil-tramadol, que é de duas a quatro vezes mais potente que o tramadol. Biotransformações ulteriores resultam em metabólitos inativos excretados pelos rins. O mecanismo de ação do tramadol é complexo. Atua nos receptores opióides, sendo a forma dextrógira cerca de 20 vezes mais específica para os receptores μ . Aumenta também a liberação de 5-HT e inibe a recaptura de noradrenalina e de 5-HT e a sensibilização dos receptores NMDA no SNC. A biodisponibilidade por VO é de 70%. É bem tolerado, sendo os efeitos adversos geralmente leves tanto por VO como por via IT. É espasmogênico na musculatura lisa, mas causa menos náuseas que a codeína; o efeito obstipante é pouco expressivo. Como efeitos adversos citam-se xerostomia, irritabilidade, cefaléia, náuseas, vômitos, diaforese e tonturas; em doses tóxicas, é convulsivante. É parcialmente antagonizado pela naloxona (Omoigui, 1995). Não deve ser associado aos IMAOs. Sua meia-vida reduz-se de 33% a 50% quando combinado à carbamazepina e eleva-se de 20% a 25% quando associado à cimetidina. A dose deve ser reduzida em hepatopatas, nefropatas e em doentes com mais de 75 anos.

Opióides potentes

Dentre os agonistas puros incluem-se, a morfina, a metadona, a oxycodona, a fentanila, a sufentanila e a alfentanila, entre os agonistas parciais, a buprenorfina e, entre os agonistas-antagonistas, a nalbufina (Jaffe e Martin, 1990). Alguns (metadona) apresentam longa duração de efeito (12 ou 57 horas), mas a maioria (morfina, meperidina), curta duração de efeito (3 a 4 horas) (Petts e Plauvry, 1983; Portenoy, 1996). Como apresentam possibilidade maior de causar dependência física, tolerância ou adição, devem ser indicados para doentes em que a dor não melhora com o uso de analgésicos não-opioides ou com opioides fracos. A morfina é o agente de escolha, principalmente quando a via IT é selecionada. As diferenças entre os opioides potentes são fundamentadas na afinidade pelos receptores, na lipossolubilidade e nas meias-vidas plasmáticas. Quando há necessidade de analgesia imediata, a via IV é a preferível; pode-se eventualmente utilizar a via IM quando há dificuldade de acesso venoso. A via IT possibilita mais efeito analgésico com menos efeitos adversos e é indicada quando as vias tradicionais não proporcionam analgesia satisfatória ou causam muitos efeitos adversos intoleráveis (Yaksh e Noueihed, 1985).

Agonistas puros

A morfina é um dos principais produtos ativos do ópio. É absorvida por todas as vias de administração. O sulfato e o cloridrato de morfina são apresentados como suspensões, supositórios, comprimidos ou como ampolas para uso pelas vias VO, VR, IM, SC, IV, perineural, intracavitária, intra-articular, pleural, peritoneal, epidural, IT ou intraventricular (Omoigui,

1995). Por VO, é absorvida no intestino delgado. A biodisponibilidade por VO é baixa (aproximadamente 25%) devido à intensa biotransformação decorrente do efeito da primeira passagem pelo fígado. Como a maioria dos opióides, não apresenta dose teto; o limite de dose é aquele que proporciona alívio da dor ou que resulta em efeitos colaterais intoleráveis não-controláveis (Portenoy *et al.*, 1990). No fígado, onde ocorre sua metabolização principal, a morfina sofre conjugação com o ácido glucurônico formando um metabólito ativo, a morfina-6-glucuronida, que é mais potente que a própria morfina. Esta se liga aos receptores de morfina e contribui substancialmente para o efeito analgésico e para a ocorrência de náuseas, vômitos e depressão respiratória (Thompson *et al.*, 1992). Gera também um metabólito inativo, a morfina 3-glucuronida, que não se liga a receptores. A desmetilação é de 5%, resultando em nor-morfina e em pequena quantidade de codeína. Estes se acumulam especialmente em doentes com insuficiência renal (Rang e Dale, 1991). A morfina é bem tolerada em hepatopatas; nessa eventualidade, a meia-vida pode aumentar e a dose necessária deve ser espaçada para três a quatro vezes ao dia. A glucuronização raramente é comprometida em doentes com insuficiência hepática. A morfina também é metabolizada em outros órgãos, especialmente no SNC (Max *et al.*, 1988). É bem tolerada em casos de lesão renal; entretanto a morfina 6-glicuronida pode acumular-se em doentes com insuficiência renal, resultando em efeito exagerado. Alodínea e hiperalgesia podem ocorrer quando morfina, morfina-3-glucuronida, morfina-6-glucuronida ou nor-morfina são administradas nos ventrículos encefálicos de

animais; a morfina-3-glucuronida é centenas de vezes mais potente que a morfina em relação a esses efeitos (Reisine e Pasternak, 1996).

A meperidina (petidina) é um opióide sintético que apresenta um oitavo da potência da morfina. É indicada em casos em que o efeito muscarínico da morfina é indesejável, especialmente no tratamento da dor aguda. Apresenta propriedades anestésicas locais e depressoras do miocárdio e discreto efeito vagolítico e espasmogênico (Omoigui, 1995). Proporciona efeito antimuscarínico, não causa constrição pupilar, não apresenta efeito béquico, é menos obstipante e causa menos espasmo da musculatura lisa (trato biliar, esfíncter de Oddi) e prurido, mas, mais vômitos e hipotensão arterial que a morfina. Aumenta a frequência cardíaca. Por VO apresenta cerca de um terço da potência das vias SC ou IM. O pico de concentração plasmática ocorre uma ou duas horas após seu uso por VO, mas a absorção é em relação à morfina bastante irregular. A meia-vida plasmática é de três a quatro horas. Muito pouco de meperidina é excretada sem alteração; é hidrolisada a ácido peptidínico que é parcialmente conjugado ou n-desmetilado a nor-meperidina que pode ser hidrolisada a ácido nor-petidínico e conjugado. Cerca de um terço da petidina é identificada na urina como derivado n-desmetilado. A excreção é maior quando a urina é ácida. A administração prolongada resulta em acúmulo de nor-meperidina que estimula o SNC e gera tremores, mioclonias, agitação, convulsões e prurido, principalmente quando há insuficiência renal (Jaffe e Martin, 1990; Patt, 1992). O fenobarbital e a clorpromazina aumentam a produção de nor-meperidina (Sporer, 1995). Diferindo do que ocorre com a

morfina ou outros opióides potentes, interage com os IMAOs, causando síndrome serotoninérgica que se traduz por aumento na concentração de 5-HT no encéfalo, condição que pode ser fatal (Patt, 1992).

A metadona é agonista opióide μ e bloqueador do receptor NMDA e da recaptação de 5-HT. É bastante utilizada em doentes submetidos a programas de reabilitação ou que necessitam tratamento prolongado com opióides e para desintoxicação de dependentes de opióides e manutenção temporária da analgesia quando se objetiva suprimir outros opióides. A ação nos receptores NMDA exerce efeito clinicamente significativo (Davis e Inturrisi, 1999). Pode apresentar mais eficácia que outros opióides em casos de dor neuropática devido à ação nos receptores NMDA (Portenoy, 1996). Não é recomendada para analgesia obstétrica, devido a seu longo período de ação (risco de depressão respiratória neonatal) (Reisine e Pasternak, 1996). Sua apresentação levógera apresenta ação mínima nos receptores NMDA e é responsável por quase todos seus efeitos analgésicos; esses são revertidos pela naloxona. Sua forma dextrógera apresenta efeito béquico e moderado efeito nos receptores NMDA. Causa menos dependência, euforia e sedação que a maioria dos demais opióides. Doentes que apresentam muitos efeitos adversos com morfina (sonolência, *delirium*, náuseas, vômitos) freqüentemente apresentam boa tolerabilidade a baixas doses de metadona (Teixeira *et al.*, 2001). É um agente básico e lipofílico que pode ser absorvido por qualquer via de administração. É rapidamente absorvida pelo trato gastrointestinal; sua potência por VO é aproximadamente metade da da via IM (Reisine e Pasternak, 1996). Por via IM é pouco mais potente

que a morfina. Após dose única, o início de analgesia é similar por ambas às vias. A via SC deve ser evitada devido à toxicidade cutânea. O uso repetido da VO torna-a três vezes mais potente que a morfina e, a duração da analgesia, uma e meia a duas vezes maior (Jaffe e Martin, 1990). Liga-se à albumina e a outras proteínas plasmáticas e tissulares (60% a 90%), o que explica seus efeitos cumulativos e a prolongada meia-vida plasmática (12 a 18 horas após administração isolada por VO). O nível plasmático estabiliza-se em duas a três semanas (Teixeira *et al.*, 2001). A biotransformação ocorre no fígado e gera metabólitos inativos. Metade da excreção é urinária e metade fecal e biliar; pode ser encontrada no suor e na saliva (Reisine e Pasternak, 1996). O comprometimento renal ou hepático não altera o clareamento da metadona (Kreek *et al.*, 1980). É indicada em doentes com insuficiência renal (6 a 10 mg) ou que apresentam sonolência ou *delirium* com a morfina devido à ação de seus metabólitos (morfina-6-glucuronida). Para desintoxicação em dependentes de narcóticos, a dose inicial por VO deve ser de 15 a 40 mg/dia; esta deve ser diminuída gradualmente a cada um ou dois dias, até ser suspensa (Teixeira, 2003). A síndrome de retirada da metadona é qualitativamente similar à da morfina, porém a instalação é mais tardia (24 a 48 horas após a última dose), o curso é mais prolongado e os sintomas, menos graves (Jaffe e Martin, 1990; Rang e Dale, 1991). Por ser mais lipossolúvel quando utilizada pela via IT, apresenta potência menor que a morfina, porém pode ser opção satisfatória quando os efeitos adversos desta são muito intensos. A metadona é outro opióide que pode ser utilizado por via IT.

Oxicodona é agonista κ e μ que, em relação à morfina apresenta propriedades semelhantes, mas menos efeitos adversos, especialmente as náuseas. O efeito analgésico deve-se à própria substância ativa e não à oximorfina, seu metabólito. A concentração plasmática eleva-se em cerca de 50% em doentes com insuficiência renal (Reisine e Pasternak, 1996). É dez vezes mais potente que a codeína. Parenteralmente apresenta três quartos da potência da morfina; entretanto, a biodisponibilidade por VO é de dois terços e é mais estável que a morfina. Isso significa que, por VO, a oxicodona é cerca de uma e meia a duas vezes mais potente que a morfina (Kaiko *et al.*, 1996). É metabolizada por desmetilação e conjugação catalisadas pelo CYP2D6. A apresentação como liberação rápida e prolongada torna-a apropriada para o tratamento das dores aguda e crônica. Não há apresentações para uso da via IT (Bennett *et al.*, 2000b).

O citrato de fentanila é potente agonista μ , geralmente utilizado durante procedimentos anestésicos. É 75 a 125 vezes mais potente que a morfina, apresenta rápido início de ação e duração de efeito curta. É com frequência empregado para analgesia prolongada em regime ambulatorial ou hospitalar ou como adesivos para administração pela via TD (Omoigui, 1995; Donner e Zenz, 1995; Teixeira, 2003). A fentanila TD proporciona analgesia durando até 72 horas; o equilíbrio plasmático é observado 36 a 48 horas após a aplicação do adesivo. O período necessário para atingir o efeito analgésico varia de três a 23 horas. Após a remoção do adesivo, a meia-vida de eliminação plasmática é de cerca de 24 horas. A via TD é indicada no tratamento da dor crônica, mas não da dor aguda. É especialmente útil

quando há impossibilidade do uso da via enteral ou quando há ocorrência de efeitos adversos incontroláveis (obstipação, náuseas, vômitos) ou adesão insatisfatória com o uso da VO com os opióides convencionais (Omoigui, 1995). Não é, entretanto, indicada para doentes que necessitam titulação rápida da medicação devido à ocorrência de dor não-controlada. Por via TD pode ocorrer prolongamento dos efeitos indesejáveis durante até 18 horas; a depressão respiratória é mais prolongada que a analgesia (Omoigui, 1995).

O citrato do sufentanila é analgésico opióide seletivo para receptores μ e altamente lipofílico (Bernards e Hill, 1992). É 700 vezes mais potente que a morfina, cinco a sete vezes mais potente que a fentanila administrada pela via parenteral, dois a cinco vezes mais potente que a morfina aplicada pelas vias epidural ou IT. Pelas vias epidural ou IT proporciona analgesia segmentar. Quando utilizado pela via IT, parcela significativa difunde-se para o espaço epidural, onde realiza parte de sua ação (Bennett *et al.*, 2000b). Segundo estudos realizados com gatos, ovelhas e cães há dados conflitantes sobre sua neurotoxicidade; não se observou toxicidade com doses baixas e moderadas (Stevens e Yaksh, 1989), mas em doses elevadas (superiores a 7,8 $\mu\text{g/kg}$) causa alterações histológicas e comportamentais em animais (Rawal *et al.*, 1991). Os efeitos adversos parecem ser similares aos da morfina, exceto quanto à menor possibilidade de edema nos membros inferiores (MMII). A tolerância é inversamente proporcional à potência do opióide; como a sufentanila é potente, causa menos tolerância que outros opióides (Stevens e Yaksh, 1989). Pode causar bradicardia, via estimulação do núcleo vagal no bulbo. Não causa prurido.

O cloridrato de alfentanila é menos potente que a fentanila, apresenta início de ação rápido, duração de efeito curta e metade da meia-vida da fentanila. É utilizado por via IT ou epidural para tratar a dor decorrente do câncer e a dor em doentes com insuficiência renal que se tornam agitados com outros agentes opióides. Acumula-se no sangue. Sua meia-vida é intermediária entre a da sulfentanila e a da fentanila; a meia-vida prolonga-se à medida que a concentração plasmática eleva-se (Omoigui, 1995). A eritromicina reduz seu clareamento. Causa menos sedação que a meperidina e a fentanila. Não causa prurido (Anderson e Burchiel, 1999). Não há referências sobre seu uso por via IT em bombas implantáveis, sobre sua estabilidade a 37°C durante períodos prolongados de tempo ou sobre sua neurotoxicidade durante infusão prolongada (Bennett *et al.*, 2000b).

Agonistas parciais

A buprenorfina é agonista parcial μ e agonista δ , 30 vezes mais potente que a morfina utilizada por via IM (Omoigui, 1995). Pode ser administrada pelas vias SL, VO, IV, IM, SC ou espinal. Sua dissociação lenta dos receptores μ é responsável pela analgesia prolongada, pela dificuldade da reversão dos seus efeitos com antagonistas opióides μ e δ , e pela possibilidade de induzir dependência física. A via SL deve ser preferencial, pois a biodisponibilidade por VO é baixa. A via SL possibilita mais eficácia do fármaco porque evita o efeito da primeira passagem pelo fígado. Por via SL apresenta dose teto. Inibidores de proteases (ritoanavir, indinavir, saquinavir) e metadona podem acarretar acúmulo de buprenorfina que é n-desalquilada pela CYB3A3/4 (Reisine e Pasternak, 1996). Em doses baixas, a

buprenorfina e a morfina são aditivas em seus efeitos, mas, em doses elevadas, pode ocorrer antagonismo. O uso concomitante de fentanila resulta em analgesia satisfatória e prolongada com pouca possibilidade de depressão respiratória. Causa mais sedação e menos euforia, náuseas e vômitos e menos alentecimento do trânsito intestinal que a morfina. Não aumenta a pressão na árvore biliar e nos ductos pancreáticos (Omoigui, 1995). Os vômitos são mais comuns após sua administração pela via SL. Pode alterar discretamente a frequência cardíaca, a pressão arterial, o volume circulatório e o débito cardíaco. A depressão respiratória causada pela buprenorfina não é revertida com naloxona, mas sim com doxapram (Omoigui, 1995). Pode induzir síndrome de retirada quando administrada a doentes tratados prolongadamente com morfina, mas não quando administrada a doentes com sob tratamento prolongado com buprenorfina. Em caso de síndrome de retirada à buprenorfina, deve-se administrar agonistas opióides e benzodiazepínicos (Omoigui, 1995).

Agonistas-antagonistas

A nalorfina em baixas concentrações antagoniza a maioria dos efeitos da morfina e, em concentrações elevadas, apresenta efeito analgésico que mimetiza o da morfina, porque o antagonismo nos receptores μ é acoplado à ação agonista parcial nos receptores δ e κ . O aumento da dose resulta em redução dos efeitos antinociceptivos. Parece proporcionar menos tolerância aos efeitos antinociceptivos dos outros opióides. Não exerce efeito antagônico aos agonistas parciais (Jaffe e Martin, 1990). Náuseas e sedação são as razões mais freqüentes da interrupção do tratamento. A síndrome de

retirada resultante de seu uso é menos intensa que a com morfina e pode ser retardada de dois dias a duas semanas e persistir durante sete dias. A ação no receptor K é a causa da disforia, sedação e diurese. Aumenta a frequência cardíaca, pode causar dependência física e precipitar síndrome de retirada em dependentes de morfina ou de heroína. Não há relatos sobre seu uso prolongado por via IT (Reisine e Pasternak, 1996).

A nalbufina é fármaco sintético comercializado para o uso parenteral. Apresenta potência analgésica semelhante à da morfina e um quarto da potência antagonista da nalorfina. Não é indicada no tratamento da dor intensa. Reverte a depressão respiratória e o prurido causado pelos agonistas opióides mantendo analgesia satisfatória. É aditiva à morfina em doentes não dependentes; reduz a analgesia quando há tolerância à morfina (Omoigui, 1995). É metabolizada no fígado. Deprime pouco a respiração, causa menos dependência física e mais efeito psicomimético que a morfina. A depressão respiratória, a obstipação, as náuseas, os vômitos e a dependência decorrentes de seu uso são mediados pelos receptores μ . Não há relato sobre seu uso prolongado por via IT (Lewis, 1980).

Antagonistas

A naloxona é potente antagonista competitivo opióide puro; é insignificante sua atividade agonista. Apresenta intensa afinidade pelo receptor μ em baixas concentrações. Antagoniza os receptores d e k e reverte o efeito dos opióides analgésicos em concentrações elevadas. Antagonismo parcial pode ser observado quando as doses são muito pequenas. A relação de potência VO parenteral é de 1/50, porque é rápida e

quase completamente metabolizada primariamente a glucoronida no fígado e excretada pelos rins antes de alcançar a circulação sistêmica. Reverte a analgesia, o espasmo das vias biliares, o prurido, a depressão respiratória, a obstipação (por VO), a sedação, a hipotensão arterial e a vasodilatação causadas pelos agonistas opióides e os efeitos psicomiméticos e disfóricos dos agonistas-antagonistas (nalbufina) (Jaffe e Martin, 1990; Rang e Dale, 1991; Omoigui, 1995). Não reverte a depressão respiratória causada pela buprenorfina. Atua também como adjuvante no tratamento da superdosagem da captoprila e da clonidina e no tratamento da dor central decorrente de acidente vascular encefálico. É também eficaz no tratamento dos traumatismos da medula espinais ou do encéfalo e do choque séptico (causado pela liberação de encefalinas endógenas que exercem potente efeito vasodilatador) e constitui instrumento para o diagnóstico de dependência física. Como sua meia-vida é curta (30 a 45 min), doses repetidas são freqüentemente necessárias para reverter os efeitos de muitos opióides (Teixeira, 2003). Reverte a depressão respiratória, o prurido, a retenção urinária, as náuseas e os vômitos, sem reverter a analgesia da morfina utilizada por via intraespinal. A injeção rápida pode causar náuseas e vômitos. Durante seu uso, é recomendada a monitorização da pressão arterial, pois podem ocorrer taquicardia, hipertensão arterial, edema pulmonar e ou arritmia cardíaca devida a fibrilação ventricular (aumento da atividade do sistema nervoso neurovegetativo simpático). A reversão dos efeitos adversos pode induzir recorrência da dor e aparecimento de sintomas de retirada em doentes com dependência física (Rang e Dale, 1991). Pode

precipitar convulsões, especialmente durante o tratamento com meperidina. Não induz depressão respiratória, constrição pupilar ou efeito psicomimético e não exerce atividade farmacológica na ausência dos opióides (Omoigui, 1995).

A naltrexona apresenta efeito agonista opióide muito discreto. É duas vezes mais potente que a naloxona em indivíduos dependentes de morfina; a duração de sua ação é de aproximadamente 24 horas. Aumenta a letargia e a sonolência em doentes tratados com fenotiazinas. Seu uso em gestantes deve ser cauteloso, pois exerce efeito embriocida em animais (Bennett, *et al.*, 2000a). A pressão arterial necessita ser monitorizada durante o seu uso. A dose deve ser reduzida em idosos, hipovolêmicos, bem como em doentes com infarto agudo do miocárdio, angina instável ou hipertensão intracraniana ou que estejam usando outros sedativos ou narcóticos (Jaffe e Martin, 1990; Omoigui, 1995). Reversão da analgesia e aumento da atividade do sistema nervoso neurovegetativo simpático na dependência da dose e da velocidade da injeção (taquicardia, hiper ou hipotensão arterial, edema pulmonar, arritmias cardíacas), náuseas, vômitos, diaforese e síndrome de retirada (em doentes tratados com opióides) são adversidades relacionadas a seu uso (Jaffe e Martin, 1990; Rang e Dale, 1991; Omoigui, 1995).

Efeitos adversos

Alguns efeitos secundários dos opióides podem ou não ser convenientes em algumas circunstâncias. O efeito béquico é útil em casos de tosse rebelde e o obstipante é útil em casos de diarréia (Foley e Inturrisi, 1987). Sonolência, sedação, desorientação, euforia, disforia, *delirium*, tonturas, sensação de fraqueza, cefaléia, insônia, agitação, desmaios,

síncope, convulsões (meperidina), rigidez muscular (morfina, metadona, propoxifeno), incluindo a da parede torácica (ação na substância negra ou estriado), miose (ativação do núcleo de Edinger Westphal), mialgia, borramento visual, lacrimejamento e anorexia são suas principais complicações neurológicas. Xerostomia, aumento do tono da musculatura lisa, depressão da motilidade gastrointestinal (redução da peristalse longitudinal das contrações segmentares não propulsivas, aumento do tono esfinteriano), prolongamento do esvaziamento gástrico (comprometimento da absorção dos medicamentos administrados por VO e aumento do risco de refluxo esofágico), redução da secreção do ácido clorídrico e das secreções biliar e pancreática, redução da propulsão no intestino delgado, especialmente do duodeno, aumento da absorção de água e da viscosidade do quimo (devido ao período prolongado de permanência no intestino delgado), obstipação intestinal (redução das contrações propulsoras no cólon por ação no SNC e no trato gastrointestinal), espasmos e aumento da pressão no trato biliar (fentanila, meperidina, morfina), náuseas, vômitos (ativação da área postrema) e cólicas abdominais são suas principais complicações gastroenterológicas (Omoigui, 1995). Piloereção, rubor facial e diaforese são comuns. Palpitações, arritmias cardíacas, bradicardia e hipotensão arterial (liberação de histamina, vasodilatação das arteríolas periféricas e veias) e choque hipovolêmico (estimulação ou depressão de várias estruturas no SNC envolvidas na regulação cardiovascular) são complicações cardiocirculatórias dependentes da dose que constituem risco para seu uso em doentes com *cor-pumonale*

ou edema pulmonar. Obstrução nasal, bocejos, laringoespasma, depressão respiratória, apnéia e broncoespasmo com conseqüente aumento da pressão intracraniana são as principais complicações respiratórias observadas com seu uso. A depressão respiratória é incomum em doentes que fazem uso prolongado de opióides; pode, entretanto, manifestar-se em doentes virgens de tratamento ou em voluntários tratados em laboratórios de dor. Mesmo o hábito de se duplicar a dose à noite para o doente não despertar com dor, não aumenta o risco de depressão respiratória ou de morte durante o sono (Regnard e Badger, 1987). A dose que deprime a respiração sucede a que compromete o alerta; este sinal é apropriado para alertar sobre a possibilidade desta intercorrência. Após a realização de procedimentos destinados ao tratamento da dor, é recomendável redução de 25% ou mais da dose prévia, pois a dor contribui para estimular a respiração nos doentes que fazem uso de opióides. O aumento do tono e da amplitude da contração do ureter, a urgência e a retenção urinária e a redução da libido e da potência sexual, a redução da contração uterina e o prolongamento do trabalho de parto são suas complicações uroginecológicas mais comuns. Alterações da imunidade induzindo maior freqüência de linfadenopatias, complicações infecciosas (aumento da expressão por imunodeficiência viral) e de progressão de doenças oncológicas, reativação do herpes simples após administração pelas epidural ou IT de morfina e modificação da atividade dos elementos imunocompetentes envolvidos nas imunidades celular e humoral, assim como da diferenciação das células-tronco pluripotentes das linhagens

mielóide e linfóide, reduzindo ou bloqueando a proliferação dos timócitos em resposta a interleucina-2 ou a mitógenos através de células T, podem advir de seu uso. Os opióides não reduzem a sobrevida dos doentes; a sobrevida aparentemente prolonga-se devido ao fato de a dor tornar-se controlada, ocorrer melhora do sono, do repouso, do apetite e do volume da ingesta e das atividades físicas (Reisine e Pasternak, 2003). Prurido, geralmente na região dorsal, urticária, urticária hemorrágica e outras erupções cutâneas são freqüentes, especialmente em gestantes quando é empregada a via espinal. Trombocitopenia, síndrome de secreção inadequada do hormônio antidiurético, edema e acidoses metabólica e respiratória são outras complicações possíveis com seu uso. Os opióides em doses analgésicas adequadamente tituladas, não alteram as funções psicomotoras. Tolerância pode ocorrer em qualquer doente que faz uso de opióide; depende do fármaco, da dose, da freqüência e da via de administração. Dependência física é comum; a suspensão da medicação causa bocejos, lacrimejamento, espirros, agitação, tremor, insônia, febre, taquicardia e hiperatividade neurovegetativa simpática. A dependência psíquica é rara; ocorre em apenas 2% a 18% dos doentes que utilizam opióides para o tratar a dor. Coma, parada cardíaca e morte são raras (Foley e Inturrisi, 1987; Omoigui, 1995; Patt, 1992). Os efeitos adversos manifestam-se mais freqüentemente em doentes virgens de tratamento (Jaffe e Martin, 1990; Rang e Dale, 1991; Patt, 1992; Omoigui, 1995).

A obstipação intestinal é tratada com laxantes, representados por soluções salinas (sulfato de magnésio, leite de magnésia, enema de fosfato

de sódio), osmóticos (lactulose, glicerina), lubrificantes (óleo mineral), estimulantes do peristaltismo (fenoltaleína, bisacodil, antracenos, óleo de rícino, docusato), cisaprida, líquidos e uso por VO de naloxona; às vezes os formadores de massa (metilcelulose, mucilóide, farelo de trigo) são úteis. Em 50% dos doentes, há necessidade de medicação antiemética (Twycross, 1994); as náuseas e os vômitos são controlados com hidroxizina, haloperidol, proclorperazina, metoclopramida, escopolamina etc. O aumento da pressão no trato biliar pode ser aliviado com o uso de naloxona, relaxantes da musculatura lisa (nitroglicerina 0,6 mg por via SL) ou nitrato de amila; para preveni-lo, a meperidina, seguida da buprenorfina, nalbufina e tramadol são boas opções. O prurido é tratado com anti-histamínicos (difenidramina) e antagonistas opióides (naloxona, nalbufina). A retenção urinária é tratada com a redução da dose do opióide, manobras para esvaziar a bexiga, sondagem vesical repetida, betanecol e ou naloxona. A confusão mental pode ser controlada com a redução da dose do agente. Quando ocorrem déficits cognitivos, alucinações ou mioclonias, a oxicodona deve ser utilizada em substituição à morfina. A metadona é o agente de escolha em doentes que apresentam hiperexcitabilidade induzida pelos opióides. A sonolência é tratada com a redução da dose e administração de metilfenidato ou naloxona. A hipotensão arterial pode ser tratada com a infusão por via IV de fluidos e, quando necessário, de agonistas adrenérgicos. Agonistas opióides agravam o choque decorrente de septicemia, hipovolemia ou lesão espinal, enquanto doses elevadas de naloxona melhoram-no. A depressão respiratória implica na necessidade da suspensão da medicação; quando a frequência

respiratória é superior a oito por minuto e o doente é facilmente despertado, vigilância intensiva deve ser instituída e doses ulteriores dos opióides suspensas ou reduzidas; quando a frequência respiratória é inferior a 8/minuto e o doente desperta com dificuldade ou está inconsciente e ou cianótico, deve ser administrada naloxona até que a condição respiratória torne-se satisfatória. Doses ulteriores podem ser necessárias porque a naloxona exerce ação mais curta e inferior que a morfina ou outros opióides. A tolerância é fenômeno natural e compensado com a elevação gradual da dose e da frequência de administração; doses mais elevadas, muitas vezes, significam progressão da doença ou instalação de afecções associadas, mais que manifestação de tolerância propriamente dita (Foley e Inturrisi, 1987; Rang e Dale, 1991; Omoigui, 1995). Para reduzir essa possibilidade, recomenda-se o uso associado de medicações adjuvantes (AINEs, antidepressivos) e outras modalidades analgésicas. Em caso de síndrome de retirada, os antagonistas (naloxona, naltrexona) devem ser evitados, os agonistas opióides e os benzodiazepínicos devem ser administrados e o tratamento da abstinência, propriamente dito, instituído. Para prevenção dessa síndrome, a dose do agente deve ser reduzida lentamente até sua suspensão completa e agonistas adrenérgicos α -2 (clonidina) devem ser prescritos. A possibilidade de abuso com buprenorfina é menor que com codeína ou morfina (Omoigui, 1995) e é tratada com a substituição do fármaco pela metadona e aplicação de medidas de apoio. Quando os efeitos adversos não são passíveis de controle, outros fármacos devem ser prescritos ou outras modalidades terapêuticas utilizadas (Patt, 1992; Omoigui, 1995).

Em casos de intoxicação, é recomendada a descontinuação ou a redução da medicação, assistência ventilatória e cardiocirculatória, administração de naloxona, correção das anormalidades hidroeletrólíticas, indução de vômitos com xarope de ipeca, proteção das vias aéreas contra vômitos, ingestão de água, lavagem gástrica e administração de carvão ativado (quando a medicação houver sido ingerida) (Jaffe e Martin, 1990; Rang e Dale, 1991; Omoigui, 1995). Como o efeito da metadona é prolongado, repetidas doses de naloxona podem ser necessárias. A depressão respiratória causada pela buprenorfina não cede com naloxona, mas sim com doxapram. As complicações devidas à associação com IMAOs podem ser tratadas com hidrocortisona e clorpromazina administradas pela via IV para controlar a hipertensão arterial (Jaffe e Martin, 1990; Omoigui, 1995).

3.2 Outros Medicamentos Utilizados por Via Intratecal

Anestésicos locais

Os ALs estabilizam as membranas neuronais e inibem a geração e a condução dos potenciais de ação das vias nociceptivas periféricas porque bloqueiam os canais de Na^+ resistentes à tetrodoxina (unem-se ao segmento S6 do domínio IV do canal), do que resulta inibição do influxo de Na^+ necessário para a deflagração dos potenciais de ação. Há bloqueio diferencial de certas fibras nervosas com calibres e velocidades de condução diferentes; as fibras nociceptivas são mais sensíveis. Administrados por via IV, geram analgesia central devido à ação anestésica local, à inibição da liberação de SP no SNC e de adenosina trifosfato pelos aferentes nociceptivos primários, ao bloqueio central das unidades do sistema nervoso neurovegetativo simpático e

à inibição dos reflexos vasoconstritores induzidos pela dor. A inflamação determina alterações conformacionais nos canais de Na^+ tornando-os insensíveis à tetrodotoxina e ao bloqueio por ALs (Valle *et al.*, 2001). Vários ALs podem ser utilizados por via espinal.

A bupivacaína é da classe amida; por via IT ou epidural apresenta perfil favorável quanto à eficácia clínica e toxicologia (Teixeira 2003). É segura pela via epidural ou IT (Krames, 1996); doses mais elevadas causam efeitos adversos, como comprometimento da função vesical e muscular. Exerce ação bacteriostática (Grimmond e Brownridge, 1986; Feldman *et al.*, 1994; Sakuragi *et al.*, 1996).

A ropivacaína é AL da classe amida; causa menos bloqueio motor que a bupivacaína devido à sua maior afinidade relativa pelas fibras A- δ e C do que pelas fibras A- β (Markham e Faulds, 1996). Como é menos lipossolúvel que a bupivacaína, difunde-se melhor no LCR e exerce mais efeito à distância (Scott *et al.*, 1997). A maioria dos estudos versa sobre o seu uso durante breves períodos (pós-operatório). É medicamento seguro quando usado por via IT, pois não apresenta neurotoxicidade em doses terapêuticas (Bennett *et al.*, 2000b). Apresenta menos toxicidade cardiovascular, mas é menos potente e seu efeito mais curto que a bupivacaína. Entretanto, não há trabalhos sobre a segurança e eficácia de seu uso prolongado por via IT (Markham e Faulds, 1996; Erichsen *et al.*, 1996; Gaiser *et al.*, 1997; Cascio *et al.*, 1998).

A cloroprocaína é AL de curta duração que exerce boa eficácia por via epidural. Apresenta início de ação e metabolização rápidos. Há, porém, possibilidade de neurotoxicidade quando usada por via IT, atribuída à própria

cloroprocaína (Bennett *et al.*, 2000b) ou a seu veículo, o bissulfato de Na⁺ (Ready *et al.*, 1985). Não há relato sobre o uso de cloroprocaína em sistemas implantáveis para infusão IT (Bennett *et al.*, 2000b).

A tetracaína é AL com ligação ester similar à procaína. Por via IT causa neurotoxicidade em animais e em seres humanos (Ready *et al.*, 1985; Drasner *et al.*, 1994).

Os ALs devem ser usados com cautela em idosos, em hipotensos, em doentes com insuficiência cardíaca congestiva ou com comprometimento da função hepática e em gestantes. São contraindicados em doentes com bloqueios da condução cardíaca de segundo ou terceiro grau ou com história de alergia aos ALs. Náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, hipotensão arterial, bradicardia, bloqueio da condução dos feixes cardíacos, arritmias cardíacas, colapso circulatório, depressão respiratória, broncoespasmo, confusão mental, ansiedade, sonolência, inquietação, euforia, alentecimento do discurso, tonturas, tremores, dormência perioral, parestesias, convulsões, borramento visual, diplopia, hipoacusia, zumbidos, nistagmo, palidez cutânea, eritema, edema, urticária, prurido, edema angioneurótico, reações anafiláticas, metahemoglobinemia, leucopenia, agranulocitose, aracnoidite, comprometimento da função vesical e déficits motores e sensitivos permanentes ou temporários, podem ocorrer quando a via IT é utilizada. As complicações devem ser tratadas com a suspensão ou redução da medicação, suporte ventilatório e cardiocirculatório, oxigenioterapia e acidificação urinária; benzodiazepínicos ou barbitúricos devem ser prescritos para o controle das convulsões; a metahemoglobinemia é tratada com azul de metileno (Bennett *et al.*, 2000b).

Agonistas adrenérgicos

A clonidina foi desenvolvida para ser descongestionante nasal. Ulteriormente, descobriu-se que apresentava atividades anti-hipertensiva e antinociceptiva. Apresenta perfil favorável de eficácia e de toxicologia em doentes com dor resultante ou não de câncer, principalmente quando a origem é neuropática (Hassenbusch *et al.*, 1995). Pode ser utilizada pelas vias VO (Goyagi *et al.*, 1999), TD (Byas-Smith *et al.*, 1995), IV (Gentili *et al.*, 1999), epidural (De Kock *et al.*, 1999) ou IT (Hassenbusch *et al.*, 1995; Dobrydnjov e Samarutel, 1999).

A tizanidina é agonista adrenérgico α -2 que exerce moderado efeito miorrelaxante e que, por via IT, reverte a alodínea e a hiperpatia observadas em doentes com neuropatia. Em voluntários, sua eficácia é similar à da morfina no tratamento da hiperalgesia (Eisenach *et al.*, 1997). Acentua o efeito de outros anticolinérgicos e antagoniza a ação de alguns anti-hipertensivos (alfa-metildopa, guanetidina). Em animais, é menos hipotensora que a clonidina (Kroin *et al.*, 1996). Não se observou neurotoxicidade quando administrada pela via IT (Gracies *et al.*, 1997; Ochs *et al.*, 1998). Não há, entretanto, estudos randomizados ou controlados sobre seu uso prolongado por esta via.

Bloqueadores do receptor NMDA

A descoberta de aminoácidos excitatórios como o glutamato nas fibras C e em suas terminações no CPME (Duggan e Johnston, 1970) e da coexistência que o glutamato na maioria das fibras C que contêm SP, firmaram o conceito de que os estímulos nociceptivos podem liberar

concomitantemente neuropeptídeos e aminoácidos excitatórios (Dickenson e Suzuki, 1999). Estudos eletrofisiológicos sugeriram que o glutamato liga-se aos receptores NMDA das unidades neuronais polissinápticas e aos receptores de monofosfato de adenosina das unidades monossinápticas da medula espinal (Watkins *et al.*, 1990; Evans *et al.*, 1992). Os receptores NMDA são envolvidos nos mecanismos de neuroplasticidade e são dependentes de voltagem e de ligantes (glutamato). Seu canal é bloqueado pelo Mg^{++} que, deslocado, gera a seqüência de eventos que culmina com a despolarização lenta da membrana neuronal que se torna hiperexcitável desencadeando o fenômeno do “*wind-up*” (Dickenson, 1990). A infusão IT de antagonistas do receptor NMDA pode inibir a hiperexcitabilidade neuronal e induzir analgesia (Bennett *et al.*, 2000b) e tolerância decorrentes do uso prolongado dos opióides que atuam nos receptores μ (morfina), mas não dos opióides que atuam nos receptores δ ou κ (Bilsky *et al.*, 1996). A apresentação racêmica ou S da cetamina atua como anestésico dissociativo antagonista não-competitivo do receptor NMDA, pois bloqueia a fenciclidina, local de ação dos aminoácidos excitatórios e dos neuropeptídeos. A infusão IT de cetamina exerce potente bloqueio da alodínea em casos de dor neuropática (Teixeira, 2005). Causa fraqueza muscular e hipotensão arterial e efeitos sistêmicos, incluindo sedação e hipermobilidade, mesmo em doses pequenas administradas por via IT (Bennett *et al.*, 2000b). O uso prolongado pode resultar em hepatopatia, úlcera gástrica e déficit de memória que são menos expressivos em crianças; a infusão IT pode resultar em menos efeitos adversos sistêmicos. Causa pouca neurotoxicidade medular em animais em

doses superiores à terapêutica (Malinovsky *et al.*, 1991). O diazepam administrado por via IV é indicado em casos de excitação exagerada. Não foi estabelecida a segurança para de uso prolongado (Bennett *et al.*, 2000b). Sator-Katzenschlager *et al.* (2001) trataram um doente durante 24 dias com infusão IT de associação de cetamina com morfina e os resultados foram satisfatórios. Yang *et al.* (1996) realizaram estudo controlado que evidenciou redução da dose da morfina utilizada por via sistêmica necessária para proporcionar analgesia em doentes com dor decorrente de câncer terminal. Wong *et al.* (1996) realizaram estudo controlado sobre analgesia pós-operatória envolvendo 40 doentes e concluíram que a cetamina é analgésica somente quando associada à morfina. Walker e Cousins (1997) descreveram o caso de um doente com dor decorrente de câncer que necessitou doses menores de opióides após a infusão de cetamina. Não há estudos sobre a estabilidade da cetamina utilizada em bombas de infusão à temperatura corpórea (Bennett *et al.*, 2000b).

Agonistas do ácido gama-aminobutírico (GABA)

O baclofeno é agonista do receptor pré-sináptico GABA-B acoplado positivamente à condutância ao K^+ e negativamente à condutância ao Ca^{++} . Reduz a liberação de neurotransmissores excitatórios mais intensamente nas terminações das fibras C que das A δ (Teixeira, 2003). A liberação de glutamato na medula espinal pelos aferentes primários estimula a liberação de GABA pelos interneurônios; este bloqueia a liberação de neurotransmissores pró-nociceptivos como a SP e o glutamato (Jasmin *et al.*, 2004). Doses 100 vezes inferiores às utilizadas por VO são eficazes por via

IT no tratamento da espasticidade. O início da ação geralmente manifesta-se meia a uma hora após a administração em bolo e a espasticidade é abolida quatro horas após; ocorre melhora seis a oito horas após a infusão contínua. O doente deve ser supervisionado continuamente quanto à função respiratória e ressuscitação pode ser necessária ainda na fase de testes. Quando a eficácia mantém-se durante mais de 12 horas, a mesma dose utilizada no período do teste deve ser mantida; quando a duração é inferior, a dose deve ser duplicada e distribuída ao longo das 24 horas do dia. Há necessidade de aumento de 10% a 30% da dose em casos de espasticidade de origem espinal e de 5% a 15% em casos de espasticidade de origem encefálica (Teixeira, 2003). As concentrações estabilizam-se no LCR em um a dois dias. A melhora da espasticidade pode associar-se à melhora da dor. Cerca de 5% dos doentes tornam-se refratários a doses crescentes; a sensibilidade pode ser restaurada em 10 a 14 dias com a suspensão do uso da via IT. Pode causar sonolência, hipotensão arterial, hipotonia, náuseas, vômitos, obstipação, diarreia, anorexia, xerostomia, sialorréia, dispnéia, bradipnéia, pneumonia, incontinência ou retenção urinária, disfunção sexual, urticária, prurido, edema facial ou periférico, dor, febre, tremores etc. O baclofeno não deve ser suspenso abruptamente para evitar a síndrome de retirada (hiperatividade, espasmos, aumento da espasticidade, alterações neurovegetativas, hipertermia, confusão mental, alucinações, convulsões, síndromes psicóticas, maníacas ou paranóides). A sedação é mais expressiva quando associado a outras drogas que atuam no SNC (antidepressivos tricíclicos) (Bramanti *et al.*, 2004; Teixeira, 2005). Aumenta

o efeito dos anti-hipertensivos e, na vigência de L-DOPA, aumenta a possibilidade de confusão mental, alucinações e ou agitação. Não causa irritação ou inflamação no compartimento do LCR. Podem ocorrer fraqueza muscular, sonolência, tonturas, sensação de mal-estar, perda da consciência, convulsões, dispnéia, sialorréia ou coma em caso de intoxicação. Não existe antídoto específico; em casos de intoxicação, o baclofeno deve ser removido da câmara, a bomba eletrônica, desligada e 30 a 40 ml de LCR devem ser removidos. Quando necessária, a ventilação artificial deve ser instituída e a função cardiocirculatória preservada. Havendo convulsões, deve-se administrar diazepam. Fisostigmina por via IV pode reverter os efeitos adversos centrais, especialmente a sonolência e a depressão respiratória, mas pode causar convulsões e bradicardia (Patt, 1992).

O midazolam é agonista do complexo do receptor GABA-A; despolariza os aferentes primários devido ao aumento da condutância ao cloreto (Cl^-) e à inibição de canais de Ca^{++} , resultando em redução da liberação de neurotransmissores excitatórios e da excitabilidade neuronal. Além disso, a ativação dos receptores benzodiazepínicos altera a atividade das vias noradrenérgicas, serotoninérgicas e dopaminérgicas e dos receptores benzodiazepínicos (Valle *et al.*, 2001). É metabolizado e eliminado pelos rins e fígado (Omoigui, 1995). Deve ser usado com cautela em doentes com glaucoma de ângulo fechado, em idosos ou em doentes usam outras medicações depressoras do SNC; doentes com insuficiência respiratória crônica são muito sensíveis (sedação e hipoventilação) à ação dos diazepínicos. Os efeitos depressores no SNC e no aparelho circulatório

são acentuados pelo álcool, opióides, sedativos, barbitúricos, fenotiazinas, IMAOs e anestésicos voláteis. É contra-indicado em casos de hipersensibilidade aos diazepínicos. Dentre suas principais reações adversas citam-se: síndrome vago-vagal, hiper ou hipotensão arterial, bradi ou taquicardia, complexos ventriculares prematuros, fraqueza, tontura, sedação, depressão, confusão mental, amnésia, euforia, histeria, psicose, agitação psíquica, *delirium*, movimentos tônico-clônicos, modificação do apetite, borramento visual, erupção cutânea, urticária, prurido, convulsões, bronco e laringoespasma, apnéia, depressão respiratória, hipoventilação, salivação, sensação de sabor ácido na boca, apnéia, hipotensão arterial, e coma. Os efeitos adversos são mais intensos em idosos e em encefalopatas. Havendo intoxicação, a medicação deve ser descontinuada ou a dose reduzida, os suportes circulatório e ventilatório instituídos e a reversão do efeito farmacológico induzido com flumazenil; a hemodiálise não é útil. A hiperatividade pode ser controlada com barbitúricos (Valle *et al.*, 2001).

Somatostatina

É um tetradecapeptídeo que inibe a liberação do hormônio do crescimento pela hipófise. Está presente em vários órgãos, assim como nos aferentes primários do SNP. Reduz a expressão dos componentes nociceptivos e vasculares da inflamação, às custas de neurotoxicidade em modelos animais quando as doses são elevadas. De acordo com estudos imunohistoquímicos, há receptores de somatostatina no CPME que inibem a nocicepção segundo mecanismo que não envolve os receptores opióides. Induz analgesia não revertida com naloxona mesmo quando há tolerância

aos opióides. Sua meia vida do medicamento é curta no SNC. O vaporeotide e o octeotride são seus análogos sintéticos mais estáveis. O octeotride é seu análogo sintético que apresenta meia vida mais prolongada e que não causa neurotoxicidade quando administrado por via IT (Penn *et al.*, 1992). Há, entretanto, poucos trabalhos clínicos sobre o uso analgésico da somatostatina e seus análogos. Mollenholt *et al.* (1994) trataram oito doentes com dor oncológica e os resultados foram satisfatórios; observaram grau moderado de desmielinização, não necessariamente associada à somatostatina, pois esta poderia também decorrer da quimioterapia que havia sido utilizada nos mesmos doentes. Paice *et al.* (1996b) realizaram avaliação encoberta randomizada envolvendo dois doentes com dor não-oncológica tratados com octeotride administrado por via IT durante cinco anos e concluíram que houve melhora da dor sem ocorrência de efeitos adversos significativos.

Corticosteróides

Os corticosteróides são administrados no canal raquidiano com várias finalidades há muitas décadas (Kamen e Erdman, 1953; Sehgal *et al.*, 1962; Goldstein *et al.*, 1962); metilprednisolona, triancinolona, betametasona ou dexametasona podem ser administrados com finalidade antiinflamatória pelas vias peridural ou IT, pois exercem atividade analgésica indireta ao bloquearem as enzimas e a produção de vários mediadores pró-inflamatórios. Inibem a atividade da fosfolipase A₂ e, portanto, a geração de prostaglandinas e tromboxanas derivadas do ácido araquidônico e interferem na atividade das interleucinas -1, 2, 3, 6 e 8, do fator de necrose

tumoral- α e do interferon- δ que acarretam hiperalgesia, estabilizam as membranas neuronais, bloqueiam as descargas ectópicas nos neuromas e reduzem o edema, a deposição da fibrina, a migração leucocitária, a atividade fagocitária, a proliferação de fibroblastos e a deposição de colágeno (Bennett *et al.*, 2000b). A administração IT de triancinolona ou metilprednisolona em ratos não ocasionou alterações histológicas ou comportamentais de neurotoxicidade. Entretanto, o succinato sódico de metilprednisolona de depósito pode causar aracnoidite (Dullerud e Morland, 1976; Duchesneau *et al.*, 1978; Roche, 1984, Johnson *et al.*, 1991). Substâncias como o álcool benzílico e o polietileno glicol que compõem as soluções podem ser as causas da toxicidade, pois quando apenas metilprednisolona foi administrada por via IT não ocorreu aracnoidite (Nelson e Landau, 2001). Jaffe e Martin (1990) não observaram neurotoxicidade após administração de betametazona por via IT em ovelhas. Entretanto, a eficácia da administração intraespinal de corticosteróides para tratar a dor lombar ou radicular proporciona resultados similares ao da infusão de substância placebo (Nelson e Landau, 2001).

Kroin *et al.* (2000) administraram por via IT através de bomba de infusão dexametasona em ratos e observaram que a 37°C era estável e não causava neurotoxicidade. Inexistem referências bibliográficas sobre a infusão prolongada de corticosteróides via bombas implantáveis em seres humanos.

Analgésicos antiinflamatórios não-esteroidais

O ácido acetil-salicílico (AAS) e outros AAINES utilizados por via IT melhoram a dor crônica graças à inibição da síntese de prostaglandinas no CPME dependente da dose (Bennett *et al.*, 2000b); as prostaglandinas bloqueiam os mecanismos endógenos que controlam a dor, pois inibem o componente bulboespinal noradrenérgico do sistema supressor rostrocaudal (Taiwo e Levine, 1988). Ferreira *et al.* (1978) injetaram AAINES nos ventrículos laterais de animais e observaram inibição da hiperalgesia em modelos animais. Yaksh *et al.* (1993) observaram que a injeção IT lombar de AAINES em ratos causa analgesia mesmo em doses que, por via sistêmica, são subclínicas.⁶ Yaksh *et al.* (1982) *apud* Bennett *et al.* (2000b) observaram que o AAS exerce ação nociceptiva em ratos. Guevara *et al.* (2000) administraram em animais indometacina por via IT durante 11 dias e observaram que ocorreu analgesia sem neurotoxicidade; Almeida *et al.* (2000) a utilizaram em ratos e observaram diminuição da reação inflamatória induzida por cateter implantado no canal raquidiano. Amiot *et al.* (1986), entretanto, evidenciaram desmielinização radicular em um de oito ratos avaliados, enquanto Svensson *et al.* (1993), não evidenciaram alterações histopatológicas, comportamentais ou do fluxo sangüíneo da medula espinal nesses animais. Houve melhora da dor em 78% de 72 doentes submetidos a injeções intratecais repetidas de AAS durante um a 30 dias, segundo estudos retrospectivos (Devoghel, 1983; Pellerin *et al.*, 1987). Não há

⁶ Yaksh T. Central and peripheral mechanisms for the analgesic action of acetyl salicylic acid. In Barrett JHM, Mustard JF (eds). *Acetyl salicylic acid: new uses for old drugs*. New York: Raven Press; 1982. p. 137-51.

estudos sobre uso prolongado de AAINEs por via IT, nem sobre seu uso em sistemas de infusão prolongada (Bennett *et al.*, 2000b).

Bloqueadores dos canais de cálcio tipo-N sensíveis à voltagem

Os canais de Ca^{++} expressos no sistema nervoso são classificados como L, N, P/Q, R e T. Localizam-se nas sinapses e estão envolvidos na liberação de neurotransmissores. Os canais dos tipos L, N, P/Q e R são de limiar elevado e estão envolvidos na nocicepção e o do tipo T são de baixo limiar (Wallace, 2002). O papel do canal do tipo T é desconhecido (Vanegas e Schaible, 2000). Há abundância de canais tipo N nas terminações nervosas no CPME, onde coexiste com a SP (Gohil *et al.*, 1994; Westenbroek *et al.*, 1998). O bloqueio dos canais tipo N reduz a liberação de glutamato no CPME (Gruner e Silva, 1994). Existem evidências de que os receptores opióides são ligados aos canais de Ca^{++} do tipo N através da proteína G e que alguns dos efeitos dos opióides são mediados via inibição dos canais de Ca^{++} do tipo N (Wallace e Yaksh, 2000).

A ziconotida é o único antagonista de canal de Ca^{++} disponível para uso clínico. É produto sintético derivado de peptídeo natural do veneno do molusco marinho *Conus magnus*, encontrado nas Filipinas. Liga-se especifica e seletivamente aos canais de Ca^{++} tipo N sensíveis à voltagem (Olivera *et al.*, 1985). É eficaz no controle da dor pós-operatória quando administrada via sistemas de ACP (Atanassoff *et al.*, 2000). Um doente com dor neuropática foi tratado durante cinco anos com ziconotida por via IT e apresentou controle satisfatório da dor (Wallace e Yaksh, 2000). Taqi *et al.* (2002) observaram que 72% de 25 doentes com dor neuropática tratados com infusão IT de ziconotida

durante, pelo menos três meses, apresentaram melhora da dor e dos fenômenos disestésicos. Penn e Paice (2000), entretanto, evidenciaram numerosos efeitos adversos dependentes da dose em três doentes tratados com ziconotida administrada por via IT; foram representados por nistagmo, dismetria, sedação, agitação, alucinações e coma, Staats *et al.* (2004) observaram melhora regular a completa da dor em 52,9% de 68 doentes tratados com ziconotida, segundo estudo encoberto e controlado; a melhora ocorreu em somente 17,5% daqueles tratados com placebo. Não há, entretanto, estudos versando sobre a neurotoxicidade ou tratamento prolongado com ziconotida em animais ou seres humanos (Bennett *et al.*, 2000b).

Neostigmina

A neostigmina é inibidor de acetilcolinesterase que proporciona analgesia pós-operatória (Krukowsky *et al.*, 1997; Chung *et al.*, 1998; Lauretti *et al.*, 1999). Segundo estudos randomizados e controlados envolvendo voluntários, a neostigmina não causou neurotoxicidade, embora tenha induzido náuseas e vômitos com doses superiores a 50 a 200 mg/dia (Lauretti *et al.*, 1996; Hood *et al.*, 1996). Também não ocorreu neurotoxicidade em ovelhas, ratos e cães (Gürün *et al.*, 1997). Não há, entretanto, estudos sobre sua infusão IT prolongada.

Calcitonina

A calcitonina é secretada principalmente pelas células C da glândula tireóide e exerce ação antagônica à do paratormônio, ou seja, reduz o nível sérico do Ca^{++} , inibe a atividade dos osteoclastos e causa analgesia que não é antagonizada pela naloxona. Ativa as vias monoaminérgicas, principalmente as

serotoninérgicas e o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, exercendo efeito anti-inflamatório periférico mediado pelo ACTH e efeito analgésico opióide graças à liberação de β -endorfina. São seus efeitos adversos, náuseas, vômitos e aumento da diurese. Fiore *et al.* (1983) observaram melhora da dor em nove doentes com dor oncológica tratados com calcitonina de salmão; o efeito foi mais duradouro do que com a calcitonina humana. Blanchard *et al.* (1990) observaram que oito de nove doentes com dor decorrente de câncer metastático apresentaram melhora durante uma a cinco horas após a injeção IT de calcitonina; náuseas e vômitos foram os efeitos adversos observados; quando a calcitonina foi injetada no compartimento epidural, apenas dois doentes melhoraram. Não há, entretanto, estudos sobre seu uso prolongado em sistemas destinados à infusão pela via IT.

Droperidol

O droperidol é antagonista dopaminérgico que exerce efeito antinociceptivo. Segundo estudos clínicos retrospectivos realizados em seres humanos, baixas doses de droperidol administrados por via epidural aumentam o efeito analgésico da morfina (Bach *et al.*, 1986; Naji *et al.*, 1990; Athanassiadis e Karamanis, 1992; Grip *et al.*, 1992; Wilder-Smith *et al.*, 1994). Em ratos, no entanto, não se constatou aumento da eficácia antinociceptiva da morfina pelo droperidol; é possível que o droperidol exerça ação analgésica em seres humanos, mas não em ratos (Wallace e Yaksh, 2000). Não há, entretanto, estudos sobre sua administração prolongada pela via IT.

4. CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 Casuística

Foram submetidos à administração prolongada de medicamentos opióides no compartimento subaracnóideo via sistemas implantáveis permanentes com finalidade analgésica 80 doentes com dor crônica não-relacionada ao câncer, atendidos no Centro de Dor da Divisão de Clínica Neurológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CDCN-HCFMUSP) e acompanhados durante período de tempo superior a 18 meses. Todos preencheram os critérios para instalação de sistemas implantáveis e dispuseram-se a atender as propostas do protocolo do estudo. Todos foram avaliados prospectivamente e foram atendidos e tratados no CDCN-HCFMUSP durante período de fevereiro de 1996 a maio de 2004, de acordo com o protocolo de pesquisa número 351/03 aprovado pela Comissão de Ética (Anexo A) para a Análise de Projetos de Pesquisa da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) de 8 de outubro de 2003.

4.2 Métodos

Critérios de inclusão:

Foram selecionados doentes com mais de 18 e menos de 85 anos de idade que apresentavam dor intensa, incapacitante e rebelde aos tratamentos multiprofissionais e multimodais como medicina física e reabilitação, psicoterapia, acupuntura, AAINes, opióides, antidepressivos tricíclicos, neurolépticos e ou anticonvulsivantes. Todos os doentes apresentavam dor com etiologia e nosologia definidas e consistentes com as queixas.

Critérios de Exclusão:

Foram excluídos doentes com histórico prévio ou atual de etilismo, uso de drogas ilícitas, afecções psicocomportamentais graves, doenças oncológicas, infecções agudas ou crônicas, gestantes, doentes que não dispunham de facilidade de acesso ou estavam impossibilitados de atender os momentos para retorno ao CDCN-HCFMUSP ou que não estavam em condições de entender as razões do tratamento, os protocolos de avaliação e ou o manuseio do equipamento implantado.

Os doentes foram sequencialmente selecionados de um grupo de 167 doentes tratados após período de testes com duração de, pelo menos 14 dias, com infusão intermitente de solução de morfina a 1% no compartimento epidural espinal através de cateteres exteriorizados por contra-abertura. Inicialmente foram avaliados 38 (22,75%) doentes com síndrome dolorosa pós-laminectomia, 16 (9,58%), com síndrome complexa de dor regional, 19 (11,30%), com síndrome fibromiálgica, seis (3,59%), com neuralgia pós-

herpética, 13 (7,75%), com plexopatia dolorosa, 16 (9,58%), com mononeuropatia periférica e 17 (10,17%), com síndromes dolorosas miofasciais. Apresentavam dor neuropática, 89 (53,2%) doentes, dor nociceptiva, 38 (22,7%) e mista, 40 (23,9%). No Anexo B sumarizam-se as características dos doentes submetidos ao implante de cateter para teste.

Destes 167 doentes, foram selecionados 80; os demais foram excluídos por não terem contemplado os requisitos propostos para a execução do estudo, não terem apresentado melhora após fase de teste ou terem apresentado adversidades. Eram do sexo masculino 42 (52%). As idades variaram de 21 a 85 anos; a média das idades foi 48,4 anos (desvio-padrão (dp)=13,80 anos; mediana=45,0 anos). A duração do período de duração das queixas de dor previamente ao procedimento de implante variou de 12 a 204 meses (média=53 meses; dp=37,5; mediana=36,0).

Todos os doentes concordaram em participar do estudo e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo C) e foram avaliados por equipe multidisciplinar que incluiu médicos neurocirurgiões, psiquiatras e fisiatras, enfermeiros, psicólogos e assistentes sociais. Todos foram orientados e esclarecidos quanto às expectativas e as necessidades de participarem dos cuidados de suas condições de saúde, assim como do manejo do equipamento implantado e conscientizados sobre os riscos e potenciais benefícios do tratamento. No Anexo D são apresentadas algumas características dos doentes avaliados neste estudo.

A dor decorreu de plexopatia cervical ou lombar em cinco (6,3%) doentes, mononeuropatia periférica em nove (11,3%), síndromes dolorosas

miofasciais pélvicas em três (3,8%), abdominais em um (1,3%) e cervicais em outro (1,3%), mielopatia em 21 (26,3%), síndrome dolorosa pós-laminectomia em 19 (23,8%), síndrome complexa de dor regional em sete (8,8%), síndrome fibromiálgica em 11 (13,8%) e neuralgia pós-herpética em quatro (5,0%). Portanto, a dor era de origem neuropática em 45 (56,3%) doentes, nociceptiva em 16 (20,0%) e mista em 19 (23,8%). A Tabela 2 apresenta a distribuição dos doentes quanto às nosologias e a Tabela 3 quanto às etiologias das síndromes dolorosas.

Tabela 2 - Distribuição dos doentes quanto às nosologias das síndromes dolorosas em números absolutos (N) e em percentagem (%)

Nosologia	N	%
Síndrome complexa de dor regional	7	8,8
Síndrome fibromiálgica	11	13,8
Mielopatia	21	26,3
Neuropatia periférica	9	11,3
Neuralgia pós-herpética	4	5,0
Plexopatia cervical e lombar	5	6,3
Síndrome dolorosa miofascial	4	5,0
Síndrome dolorosa pós-laminectomia	19	23,8
TOTAL	80	100

Tabela 3 - Distribuição dos doentes quanto às etiologias das síndromes dolorosas em números absolutos (N) e em percentagem (%)

Etiologia	N	%
Nociceptiva	45	20,0
Neuropática	16	56,3
Mista	19	23,8
TOTAL	80	100

4.2.1 Parâmetros avaliados

- Intensidade da dor durante a semana imediatamente precedente ao implante do cateter para teste, ao longo e ao final do período de acompanhamento.
- Intensidade da dor em relação ao modo de infusão do medicamento, em bolo ou contínuo, ao final da primeira semana, ao final do primeiro e do sexto mês, e a seguir, semestralmente até o último momento do período de acompanhamento, contados a partir da data do implante da bomba.
- Qualidade de vida na semana precedente ao implante do cateter para teste, ao longo e ao final do período de acompanhamento.
- Resultado final do tratamento quanto às etiologias e nosologias da dor.
- Resultado final do tratamento em relação ao posicionamento da extremidade do cateter no compartimento subaracnóideo.
- Intensidade da dor em relação ao uso de medicação placebo na bomba de infusão;
- Natureza dos efeitos adversos no final da primeira semana e ao longo do período de acompanhamento;
- Natureza dos medicamentos utilizados por via sistêmica desde o período imediatamente anterior à inclusão dos doentes no protocolo de estudo e ao final do acompanhamento;
- Doses de morfina utilizadas diariamente em relação às etiologias da dor;
- Satisfação com o tratamento ao final do acompanhamento.

4.2.2 Instrumentos de avaliação

Foram utilizados os seguintes instrumentos de avaliação:

- Protocolo para avaliação clínica e neurológica dos doentes e da dor crônica padronizado no CDCN-HCFMUSP (Anexo E);
- Escala visual analógica (EVA) da intensidade da dor (Anexo F);
- Questionário de Dor McGill (Melzack, 1975) adaptado para a língua portuguesa (Pimenta e Teixeira, 1977) (Anexo G);
- Qualidade de vida segundo o questionário “*Treatment Outcomes in Pain Survey*” (TOPS) (Rogers *et al.*, 2000) adaptado para a língua portuguesa e o “The Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey” (SF-36) validado para a língua portuguesa (Cionelli, 1997) (Anexo H);
- Entrevista aberta e semiestruturada por psiquiatra e psicólogo;
- Radiografias da coluna vertebral lombar e torácica nas incidências frente e perfil para localizar extremidade do cateter implantado;
- Ficha de acompanhamento (Anexo I).

Os exames neurológico e clínico procuraram enfatizar a avaliação das sensibilidades e a ocorrência da dor músculo-esquelética.

A EVA consistiu de uma linha com 10 cm de comprimento com suas extremidades rotuladas como “nenhuma dor” e “pior dor imaginável”, respectivamente; os doentes foram instruídos a sinalizar na linha o ponto que correspondeu à média da magnitude da dor durante a semana que precedeu as avaliações.

O Questionário de Dor McGill (Melzack, 1975; Pimenta e Teixeira, 1977) visou a avaliar as dimensões da experiência dolorosa segundo 78 palavras, organizadas em quatro grandes grupos e 20 subgrupos que descreveram com expressões qualitativamente similares, mas com significados que implicavam magnitudes crescentes, os componentes sensitivo-discriminativos e têmporo-espaciais (subgrupos 1 a 10), afetivo-emocionais, neurovegetativos, punitivos (subgrupos 11 a 15), avaliativos da situação geral da dor (subgrupo 16) e miscelânea de termos não compatíveis com subgrupos prévios (subgrupos 16 a 20). Os números das palavras escolhidas e os índices de dor foram anotados.

O questionário de qualidade de vida TOPS (Rogers *et al.*, 2000) foi desenvolvido a partir do questionário SF-36 da Organização Mundial de Saúde (Cionelli, 1997) e foi utilizado porque além das questões constantes no SF-36, contemplava melhor a avaliação de muitos aspectos relacionados ao fenômeno doloroso, incluindo a comparação entre grupos de doentes e a evolução do tratamento; as variáveis avaliadas foram: sintoma doloroso, limitação funcional dos MMII, incapacidade percebida familiar ou social, incapacidade objetiva familiar ou social, incapacidade objetiva para o trabalho, experiência total da dor, controle da vida, enfrentamento passivo, resposta solícita, limitações funcionais dos membros superiores, limitação para o trabalho, evitação devida a medo, satisfação do doente em relação aos resultados e satisfação com o serviço de saúde. O SF-36 foi utilizado para avaliar o estado geral de saúde. Os domínios, controle da vida, limitação dos segmentos rostrais do corpo, satisfação com os resultados,

satisfação com o serviço de saúde do Questionário TOPS apresentaram valores crescentes quando houve melhora, enquanto os demais apresentaram valores decrescentes quando ocorreu melhora.

4.2.3 Procedimentos operatórios

Todos os doentes foram previamente submetidos à teste com implante de cateter peridural exteriorizado por contra-abertura para auto-administração de morfina com seringa durante, pelo menos, duas semanas antes do implante da bomba; aqueles que obtiveram melhora de, pelo menos 50% da dor original, e não apresentaram efeitos adversos marcantes foram selecionados para o implante das bombas para infusão prolongada.

4.2.3.1 Implante do catéter peridural

Após jejum, com a duração de, pelo menos, seis horas, em ambiente de centro cirúrgico e após infiltração do tegumento e do tecido celular subcutâneo com solução de lidocaína a 1%, foi realizada punção do compartimento epidural espinal lombar ou torácico com agulha Tohy 16F e, através dela, implantado cateter epidural⁷. Quando a dor localizava-se no território das raízes torácicas distais a T7, raízes lombares e ou sacrais a extremidade do cateter foi aplicada sobre a dura-máter que cobria a medula espinal correspondente aos corpos vertebrais T7 a T9; quando a dor localizava-se na região de distribuição das raízes torácicas T7 ou proximais a ela ou raízes cervicais o cateter foi aplicado na região correspondente aos

⁷ Arrow® International, Reading, PA

corpos vertebrais T4 a T6. A seguir, via punção do tecido celular subcutâneo com agulha, a extremidade distal do cateter foi exteriorizada por contra-abertura na região do flanco, para então, ser fixado e acoplado a filtro bacteriano. Através dele foram injetado 2ml de solução de cloridrato de morfina a 1% (HCFMUSP), diluída em solução de lidocaína a 2%.

Os doentes foram observados durante as primeiras oito horas subseqüentes à injeção epidural; quando os efeitos adversos não foram intensos, os doentes receberam alta hospitalar e foram orientados a injetar 2mL da solução de morfina a 1%, a anotar a intensidade da dor e os efeitos adversos do tratamento. Recomendou-se também o uso de 10 mg de metoclorpramida por VO, até quatro vezes ao dia, em caso de ocorrência de náuseas ou vômitos e ou 2 mg de maleato de dexclorteniramina, por VO, até quatro vezes ao dia, em caso de ocorrência de prurido e de recorrer ao Pronto Socorro do HCFMUSP ou o CDCN-HCMUSP em caso de retenção urinária, sedação e ou depressão respiratória. Os doentes foram avaliados semanalmente durante uma a quatro semanas e, as dosagens da morfina, aumentadas semanalmente até o máximo de 8 mg ao dia, divididas equitemporalmente ao longo do dia em doses de 2 mg a cada administração. O resultado do tratamento foi quantificado quanto à modificação da intensidade da dor e ocorrência de efeitos adversos. Foi realizado implante de bomba nos doentes em que ocorreu melhora de, pelo menos, 50% da dor original, sem ocorrência de adversidades incapacitantes ou necessidade de uso de mais de 8 mg/dia de morfina.

4.2.3.2 Implante de dispositivos (bombas) para infusão crônica de analgésicos no compartimento subaracnóideo

Foram utilizados os seguintes sistemas implantáveis para infusão crônica intrarraquidiana de fármacos:

Sistemas de acionamento digital para administração em bolo da substância analgésica:

- Cecor^{®8}

- Algomed^{®9}

Sistema de êmbolo a gás para infusão contínua:

- Arrow M-3000^{®10}

Sistema de bombas programáveis com controle eletrônico para infusão variável:

- Synchromed I^{11®}

A seleção da natureza da bomba implantada foi aleatória e dependeu da disponibilidade do equipamento no hospital por ocasião do implante.

O implante das bombas de infusão foi realizado em ambiente de centro cirúrgico e sob anestesia geral balanceada IV e inalatória endotraqueal. A medicação pré-anestésica incluiu atropina, droperidol, fentanila e ou propofol. Foi realizada monitorização cardioscopia e da pressão parcial de oxigênio e pressão parcial de dióxido de carbono rotineiramente. Para a indução da anestesia foi empregado etomidato e, para sua manutenção, mistura de protóxido de nitrogênio (66,6%) com oxigênio (33,3%) e isoforane¹² ou

⁸ Codman & Shurtleff, Raynham, MA

⁹ Medtronic Inc, Minneapolis, MN

¹⁰ Arrow International, Reading, PA

¹¹ Medtronic Inc, Minneapolis, MN

¹² Forane[®]

servoforane¹³; droperidol e fentanila foram também administrados, conforme as necessidades. A respiração foi controlada manualmente ou com respiradores artificiais. Imediatamente antes do início do procedimento operatório foi administrado, com finalidade profilática, 1 g de cefalotina¹⁴ por via IV. Após a remoção do cateter, os doentes foram posicionados em decúbito lateral e, após realização de antissepsia e assepsia da região dorsal, lombar, abdôme e caixa torácica ipsilaterais com solução aquosa iodada de povinilpirrolidona¹⁵, foram aplicados campos estéreis e, sobre eles, adesivos plásticos estéreis embebidos em material iodado¹⁶. A seguir, foi realizada punção do compartimento subaracnóideo espinal com agulha de punção Tohy nº 14 F e, através dela, introduzido cateter de silicone, de modo que sua extremidade fosse alocada na região correspondente aos segmentos vertebrais T7 a T9 quando a dor localizava-se nos dermatômeros sacrais, lombares e ou torácicos caudais a T7 ou na região correspondente aos segmentos vertebrais T4 a T5, quando se localizava nos dermatômeros cervicais ou torácicos rostrais a ele. A seguir, foi realizada incisão de 10 cm de comprimento no rebordo costal, acompanhada de dissecção do tecido celular subcutâneo que cobria o gradeado costal de modo a acomodar a bomba Cecor[®] ou Algomed[®]; as bombas a gás (Arrow M-3000[®]) ou a bomba Synchroned I[®] foram implantadas no tecido celular subcutâneo do flanco, segundo a mesma sistematização descrita para o implante das bombas de acionamento digital. A seguir, o cateter subaracnóideo foi sepultado no tecido

¹³ Servorane[®]

¹⁴ Rocefin[®]

¹⁵ Povidine[®]

¹⁶ Ioban[®]

celular subcutâneo e conectado ao reservatório das bombas. As conexões foram fixadas com fios de algodão 2-0 e os planos cirúrgicos aproximados com pontos separados de fio monofilamentar não absorvível 4-0. As câmaras das bombas foram carregadas com solução de morfina de modo a possibilitar a administração de 10% da dosagem inicialmente utilizada no compartimento peridural, ou seja, 0,2 a 0,8 mg/dia diluída em soro fisiológico.

Os doentes receberam alta no mesmo dia da operação e foram orientados a utilizar a bomba de acionamento digital (Cecor[®] ou Algomed[®]) uma ou duas vezes ao dia, a partir do sétimo dia pós-operatório; nos doentes tratados com sistemas de infusão a gás ou com bombas eletrônicas, a infusão da medicação iniciou-se imediatamente após o implante. Os pontos da sutura foram removidos após o décimo dia pós-operatório. Inicialmente, o ajustamento da dosagem da morfina foi realizado semanalmente, de acordo com as necessidades e ocorrência ou não de efeitos adversos e, ulteriormente, a cada duas a oito semanas, dependendo da natureza da bomba e das necessidades de cada doente.

Aleatoriamente, após ter sido estabilizada a dose da morfina durante, pelo menos seis meses, o conteúdo da bomba foi substituído por soro fisiológico por investigador encoberto e os doentes foram avaliados quanto à intensidade da dor durante a semana subsequente.

Durante o período de acompanhamento foi recomendado o uso de cloridrato de tramadol (50 a 100 mg) ou fosfato de codeína (30 a 60 mg) administrados por VO até quatro vezes ao dia, como medicação de resgate da analgesia em caso de necessidade e foram mantidos os medicamentos

psicotrópicos (neurolépticos, antidepressivos, anticonvulsivantes) previamente utilizados, sendo recomendado redução da dose, quando possível.

4.2.3 Análise Estatística

Todas as variáveis foram analisadas descritivamente. As variáveis quantitativas contemplaram os valores mínimos e máximos, as médias, os desvios-padrões e as medianas. Foram calculadas as freqüências absolutas e relativas para as variáveis qualitativas.

Foi utilizado o teste não paramétrico de Mann-Whitney para se testar a hipótese de igualdade entre os grupos; foi utilizado o teste não-paramétrico de Friedman para avaliar os parâmetros ao longo do acompanhamento; foi utilizado o teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis para se testar a hipótese de igualdade nos três grupos. Estes testes foram aplicados porque não foi verificada a hipótese de normalidade dos dados. Foram utilizados o teste qui-quadrado ou o teste exato de Fisher para testar a homogeneidade das proporções entre dois grupos quando as freqüências esperadas foram inferiores a cinco (Rosner, 1986).

Considerou-se como nível de significância dos testes o valor 5%.

5. RESULTADOS

Foram implantadas 65 (81,3%) bombas de acionamento digital, sendo 24 (30%) do modelo Cecor[®] e 41 (51,3%) do modelo Algomed[®], seis (7,5%) bombas acionadas a gás, modelo Arrow M-3000[®], e 13 (16,3%) bombas eletrônicas, modelo Synchromed I[®], conforme apresentado na Tabela 4. A administração da solução de morfina foi contínua em 19 (23,3%) doentes e, em bolo, em 61 (76,3%). Devido à infecção ou mau funcionamento do dispositivo implantado em dois (2,5%) doentes, a bomba modelo Cecor[®] foi substituída pela de modelo Algomed[®] e, um doente teve a bomba modelo Cecor[®] substituída pelo modelo Algomed[®] e, por fim, pela bomba modelo Synchromed I[®].

Tabela 4 - Distribuição dos doentes quanto aos modelos de bombas implantadas segundo os números absolutos (N) e percentagem (%)

Modelo de Bomba	N	%
Algomed [®]	38	47,5
Algomed [®] e Cecor [®]	2	2,5
Cecor [®]	21	26,3
Cecor [®] , Algomed [®] e Synchromed I [®]	1	1,3
Arrow M-3000 [®]	6	7,5
Synchromed I [®]	12	15,0

A duração mínima do seguimento foi de 18 meses, a máxima, de 98 meses e a média, de 46,7 meses (dp = 21,4; mediana = 38).

A magnitude média da intensidade da dor imediatamente antes do procedimento era, segundo a EVA, 9,5 (dp = 0,8; mediana = 10; valor mínimo = 7; valor máximo = 10) e tornou-se, ao final do acompanhamento, 4,6 (dp = 2,6; mediana = 4,5; valor mínimo = 0; valor máximo = 10), valores significativamente diferentes entre si ($p < 0,001$). A média das intensidades da dor nos doentes tratados com solução de morfina imediatamente antes do uso de medicação placebo foi 4,9 (dp = 2,4; mediana = 5,0; mínimo = 0; máximo = 10) e tornou-se, após os doentes serem tratados com placebo, 8,9 (dp = 1,4; mediana = 9,0; mínimo = 3,0; máximo = 10); esta diferença foi estatisticamente significativa ($p < 0,001$).

Segundo a EVA, ocorreu melhora significativa da dor, quanto à sua etiologia neuropática, nociceptiva ou mista. A distribuição dos resultados segundo a condição causal da dor está apresentada na Tabela 5.

Tabela 5 - Distribuição das médias da intensidade da dor segundo a EVA antes do início do tratamento (EVAi) e ao final do seguimento (EVAf), segundo as etiologias nociceptiva, neuropática ou mista da dor, em números absolutos (N), médias, medianas, desvios-padrões (dp), valores mínimos e máximos e significância (p)

Etiologia	EVA	N	Média	dp	Mínimo	Máximo	Mediana	p
Neuropática	EVAi	49	9,6	0,8	7,0	10,0	10,0	<0,001
	EVAf	49	4,6	2,5	0,0	5,0	10,0	
Nociceptiva	EVAi	19	9,3	0,8	8,0	9,5	10,0	<0,001
	EVAf	19	4,6	2,7	0,0	4,0	10,0	
Mista	EVAi	12	9,3	0,9	8,0	10,0	10,0	0,005
	EVAf	12	4,5	2,9	0,0	3,0	9,0	

Teste de Wilcoxon

Observou-se redução significativa da dor após o tratamento dos doentes com síndrome fibromiálgica, síndrome dolorosa pós-laminectomia, síndrome complexa de dor regional, dor mielopática, neuropática periférica traumática, neuropática plexular braquial ou lombar. A melhora observada nos doentes com neuralgia pós-herpética e síndrome dolorosa miofascial, não alcançou valor estatisticamente significativo, conforme está apresentado na Tabela 6.

Tabela 6 - Distribuição dos valores médios da EVA, antes do tratamento (EVAi) e ao final do acompanhamento (EVAf) segundo as nosologias das condições causais em números absolutos (N), médias, medianas, desvios-padrões (dp), valores mínimos e valores máximos e significância (p)

Etiologia	EVA	N	Média	dp	Mínimo	Máximo	Mediana	p
SDM	EVAi	4	9,4	0,7	8,0	10,0	10,0	0,068
	EVAf	4	4,7	2,7	0,0	4,0	10,0	
SF	EVAi	11	9,5	0,8	8,0	10,0	10,0	0,007
	EVAf	11	5,4	2,5	2,0	6,0	9,0	
MIE	EVAi	21	9,5	0,8	7,0	10,0	10,0	<0,001
	EVAf	21	4,6	2,6	0,0	5,0	10,0	
NP	EVAi	9	9,4	0,9	8,0	10,0	10,0	0,011
	EVAf	9	4,4	2,8	1,0	4,0	10,0	
NPH	EVAi	4	9,7	0,5	9,0	10,0	10,0	0,068
	EVAf	4	5,3	2,5	2,0	5,5	8,0	
PLE	EVAi	5	9,8	0,3	9,5	10,0	10,0	0,042
	EVAf	5	5,3	2,1	3,0	6,0	7,5	
SPL	EVAi	19	9,0	1,2	8,0	9,0	10,0	<0,001
	EVAf	19	3,0	2,4	0,0	3,0	6,0	
SCDR	EVAi	7	9,4	1,0	8,0	10,0	10,0	0,016
	EVAf	7	3,1	2,3	0,0	2,0	6,0	

Teste de Wilcoxon

MIE = Dor mielopática; NP = Neuropatia periférica; NPH = Neuralgia pós-herpética;
 PLE = Neuropatia plexular; SCDR = Síndrome complexa de dor regional;
 SDM = Síndrome dolorosa miofascial; SF= Síndrome fibromiálgica;
 SPL= Síndrome dolorosa pós-laminectomia.

Quando os doentes foram analisados e agrupados em dor músculo-esquelética, neuropatia periférica, mielopatia, síndrome dolorosa pós-laminectomia ou síndrome complexa de dor regional a melhora da dor foi estatisticamente significativa, conforme demonstrado na Tabela 7.

Tabela 7 - Distribuição das médias das intensidades da dor segundo a EVA antes do tratamento (EVAi) e ao final do acompanhamento (EVAf), segundo as etiologias da dor em números absolutos(N), médias, mediana, desvios-padrões (dp), valores mínimos e máximos e significância (p)

Etiologia	EVA	N	Média	dp	Mínimo	Máximo	Mediana	p
DME	EVAi	15	9,3	0,9	8,0	10,0	10,0	<0,001
	EVAf	15	4,7	2,7	0,0	9,0	5,0	
MIE	EVAi	21	9,5	0,8	7,0	10,0	10,0	<0,001
	EVAf	21	4,6	2,6	0,0	5,0	10,0	
NP	EVAi	18	9,6	0,7	8,0	10,0	10,0	<0,011
	EVAf	18	4,9	2,5	1,0	10,0	5,0	
SPL	EVAi	19	9,0	1,2	8,0	9,0	10,0	<0,001
	EVAf	19	3,0	2,4	0,0	3,0	6,0	
SCDR	EVAi	7	9,4	1,0	8,0	10,0	10,0	0,016
	EVAf	7	3,1	2,3	0,0	2,0	6,0	

Teste de Wilcoxon

DME = Dor músculo-esquelética;
MIE = Dor mielopática; NP = Neuropatia periférica;
SCDR = Síndrome complexa de dor regional;
SPL= Síndrome dolorosa pós-laminectomia.

A magnitude inicial da dor foi significativamente menor nos doentes tratados com bombas de acionamento digital ($p = 0,015$). Tanto a infusão contínua como a em bolo proporcionaram melhora significativa da dor ($p < 0,001$), mas não ocorreu diferença significativa quanto aos resultados ao final do acompanhamento entre os dois métodos de tratamento ($p = 0,597$). Na Tabela 8 são apresentadas as médias dos valores da EVA antes do tratamento e ao final do acompanhamento, de acordo com o modo de infusão, contínuo ou em bolo.

Tabela 8 - Distribuição das médias, medianas, desvios-padrões (dp), valores mínimos e máximos e significância (P) das intensidades da dor segundo a EVA no início (EVAi) e ao final do acompanhamento (EVAf), segundo o modo de infusão em bolo ou contínuo

Modo de infusão	EVA	N	Média	dp	Mínimo	Máximo	Mediana	P
Bolo	EVAi	62	9,6	0,6	10,0	8,0	10,0	<0,001
	EVAf	62	4,6	2,4	4,5	0,0	10,0	
Contínua	EVAi	18	9,0	1,0	9,0	7,0	10,0	<0,001
	EVAf	18	4,3	3,0	4,5	0,0	10,0	

Mann-Whitney (p = 0,597)

A média do consumo diário da morfina durante a primeira semana de tratamento foi 0,5 mg e, ao final do primeiro mês, 1,0 mg. Ao final do sexto mês de acompanhamento, a dose média diária de morfina foi 2,2 em 76 doentes; em um doente, a solução de morfina foi associada a 20 µg/dia de clonidina; três dos quatro doentes restantes haviam substituído a solução de morfina por cloridrato de tramadol (12 mg/dia, 8 mg/dia, 4 mg/dia, respectivamente) e um, por 10mg/dia de solução de metadona.

Ao final do primeiro ano de acompanhamento, 75 doentes utilizavam 2,8 mg/dia de morfina, em média, um utilizava associadamente 40 µg /dia de clonidina, outro, 330 µg /dia de baclofeno e outro, 100 mg/dia de lidocaína pesada. Quatro doentes haviam substituído a solução de morfina por cloridrato de tramadol (16 mg/dia, um caso; 12 mg/dia, um caso; 4 mg/dia, dois casos) e um, por solução de metadona na dose de 3 mg/dia. Aos 18 meses de acompanhamento, 74 doentes utilizavam, em média, 2,7 mg/dia de solução de morfina; um associava à morfina, 40 µg/dia de clonidina, um, 330 µg/dia de baclofeno, e outro, 100 mg/dia de lidocaína pesada. Quatro

doentes haviam substituído a solução de morfina por cloridrato de tramadol (16 mg/dia, um caso; 12 mg/dia, um caso; 4 mg/dia, dois casos). Um doente passou a utilizar apenas 30 µg/dia de clonidina.

Apenas 72 doentes foram acompanhados durante mais de 24 meses. Ao final do 24º mês, 67 doentes utilizavam 3 mg/dia de solução de morfina, um a associava a 100 mg/dia de lidocaína pesada, um, a 330 µg/dia de baclofeno, e um, a 50 µg/dia de clonidina; cinco doentes estavam fazendo uso de 30 µg/dia de clonidina associadamente a 1 mg de bupivacaína a 0,5%, três, de cloridrato de tramadol nas doses de 16 mg/dia, 8 mg/dia e 4 mg/dia, respectivamente, e um, de 1,6 mg/dia de midazolam.

Dentre os 57 doentes acompanhados durante mais de 30 meses, 53 utilizavam, em média, 3,1 mg/dia de solução de morfina, dois a associavam a 50 µg/dia de clonidina, um, a 330 µg/dia de baclofeno e um, a 100 mg/dia de lidocaína pesada. Três doentes haviam substituído a solução de morfina por cloridrato de tramadol (16 mg/dia; 12 mg/dia; 4 mg/dia, respectivamente) e um, por 30 µg/dia de clonidina associadamente a 1 mg de bupivacaína 0,5%.

Aos 36 meses, 50 doentes utilizavam 3,2 mg/dia de solução de morfina, em média, sendo que um a associava a 50 µg/dia de clonidina, um a 330 µg/dia de baclofeno e um, a 100mg/dia de lidocaína pesada. Dois doentes haviam substituído a solução de morfina por cloridrato de tramadol (16 mg/dia e 8 mg/dia, respectivamente) e um, por 30 µg/dia de clonidina associadamente a 1 mg de bupivacaína 0,5%.

Foram acompanhados durante mais de 42 meses 41 doentes; 38 utilizavam 3,5 mg/dia de morfina, em média, e um a associava a 330 µg/dia

de baclofeno. Dois doentes haviam substituído a solução de morfina por cloridrato de tramadol (16 mg/dia e 8 mg/dia, respectivamente).

Fizeram acompanhamento durante mais de 48 meses 36 doentes; 31 utilizavam, em média, 3,7 mg/dia de morfina, dois a associavam a 30 ug/dia e 50 ug/dia de clonidina, respectivamente, e um, a 330 µg/dia de baclofeno. Dois doentes haviam substituído a solução de morfina por 8 mg/dia ou 16 mg/dia de cloridrato de tramadol, respectivamente.

Foram acompanhados durante mais de 54 meses 42 doentes; 39 faziam uso de 4,1 mg/dia, em média, de morfina, sendo um, associadamente a 35 µg/dia de clonidina e outro, a 330 µg/dia de baclofeno. Três doentes haviam substituído a solução de morfina por cloridrato de tramadol, sendo dois na dosagem de 8 mg/dia e um, na dosagem de 16 mg/dia.

Foram acompanhados durante mais de 60 meses 25 doentes; 23 faziam uso de 3,9 mg/dia, em média, de morfina, um a associava a 35 ug/dia de clonidina e outro, a 330 µg/dia de baclofeno. Dois doentes haviam substituído a solução de morfina por 8 mg/dia de cloridrato de tramadol.

Foram acompanhados durante mais de 66 meses 19 doentes; 15 utilizavam 3,7 mg/dia, em média, de morfina, um a associava a 37 mg/dia de clonidina e outro, a 330 µg/dia de baclofeno. Dois doentes haviam substituído a solução de morfina por 8 mg/dia de cloridrato de tramadol.

Foram acompanhados durante mais de 72 meses 18 doentes; 14 utilizavam 3,8 mg/dia, em média, de morfina, um a associava a 35 µg/dia de clonidina e outro, a 330 µg/dia de baclofeno. Dois doentes haviam substituído a solução de morfina por 8 mg/dia de cloridrato de tramadol.

Nove doentes foram acompanhados durante mais de 78 meses; seis utilizavam 2,9 mg/dia, em média, de morfina, um a associava 35 µg/dia de clonidina e outro, a 330 µg/dia de baclofeno. Um doente havia substituído a solução de morfina por 8 mg/dia de cloridrato de tramadol.

Sete doentes foram acompanhados durante mais de 84 meses; seis utilizavam 4,3 mg/dia, em média, de morfina, um a associava 35 µg/dia de clonidina e um, a 330 µg/dia de baclofeno; um havia substituído a solução de morfina por 8 mg/dia de cloridrato de tramadol.

Três doentes haviam sido acompanhados durante mais de 90 meses; dois utilizavam 3,6 mg/dia, em média, de morfina e um a associava a 35 µg/dia de clonidina. Situação semelhante foi observada aos 96 meses de acompanhamento.

Isto significa que 68 (85,0%) doentes utilizaram apenas solução de morfina na dosagem de 0,1 a 15 mg/dia (média = 2,99; dp = 2,70; mediana = 2,50); as médias das doses diárias ao longo do acompanhamento estão apresentadas na Tabela 9.

Tabela 9 - Distribuição das doses diárias de morfina (em mg), ao longo das avaliações quanto ao número de doentes (N), médias, desvios-padrões (dp), mediana, valores mínimos e máximos

Duração do acompanhamento	N	Média	dp	Mediana	Mínimo	Máximo
1 semana	74	0,5	0,1	0,5	0,1	1,0
1 mês	74	1,1	0,7	1,0	0,1	5,0
6 meses	74	2,3	2,4	2,0	0,3	18,0
12 meses	75	2,9	3,1	2,0	0,1	18,0
18 meses	74	2,7	2,4	2,0	0,1	15,0
24 meses	66	3,0	2,6	2,0	0,1	15,0
30 meses	56	3,1	2,7	2,2	0,1	15,0
36 meses	49	3,3	2,8	3,0	0,1	15,0
42 meses	38	3,6	3,1	3,0	0,1	15,0
48 meses	35	3,7	3,0	3,0	0,5	15,0
54 meses	23	3,9	3,3	3,0	0,5	15,0
60 meses	23	3,8	3,3	3,0	0,5	15,0
66 meses	17	3,7	3,2	3,0	0,5	15,0
72 meses	16	3,7	3,4	3,0	0,5	15,0
78 meses	8	2,7	2,0	3,0	0,5	5,0
84 meses	7	3,1	1,9	4,0	0,5	5,0
90 meses	4	3,6	2,1	4,5	0,5	5,0
96 meses	4	3,6	2,1	4,5	0,5	5,0

As combinações e as doses dos medicamentos que não a morfina utilizados nas bombas, estão apresentadas na Tabela 10.

Tabela 10 - Distribuição quanto ao número (N) e percentagem (%) das dosagens e natureza de outros medicamentos administrados associadamente ou não à morfina nas bombas

Doses e medicamentos	N	%
Morfina (1mg/dia) + baclofeno (330ug/dia)	1	1,3
Tramadol (16 mg/dia)	1	1,3
Morfina (2mg/dia) + lidocaína (100mg/dia)	1	1,3
Morfina (4,5mg/dia) + clonidina (50ug/dia)	1	1,3
Tramadol (4mg/dia)	1	1,3
Morfina (5mg/dia) + clonidina (35ug/dia)	1	1,3
Morfina (6mg/dia) + clonidina (50ug/dia)	1	1,3
Tramadol (6mg/dia)	1	1,3
Tramadol (8mg/dia)	2	2,5
Clonidina (80ug/dia) + bupivacaína (100 mg/dia)	1	1,3
Midazolam (1,6 mg/dia)	1	1,3

Ocorreu variação da dosagem de morfina requerida nas bombas ao longo do tempo ($p < 0,001$); a dosagem foi superior ao final de 18^o e 24^o meses em relação à primeira semana e ao primeiro mês de acompanhamento ($p < 0,05$), mas não houve diferença significativa entre o sexto, 12^o, 18^o e 24^o meses. A Tabela 11 e o Gráfico 1 apresentam o consumo médio diário de morfina nas bombas ao longo do período de acompanhamento.

Tabela 11 - Distribuição do consumo médio em mg/dia de morfina ao longo do tempo em número de doentes (N), média, desvios-padrões (dp), mediana, valores mínimos e máximos

Duração do acompanhamento	N	média	dp	Mínimo	Máximo	Mediana
1 semana	66	0,5	0,1	0,1	1,0	0,0
1 mês	66	1,1	0,5	0,1	3,0	1,0
6 meses	66	2,3	1,6	0,1	8,0	2,0
12 meses	66	2,9	2,5	0,1	15,0	3,0
18 meses	66	2,7	2,4	0,1	15,0	3,0
24 meses	66	3,0	2,5	0,1	15,0	3,0

Friedman ($p < 0,001$)

Gráfico 1 - Distribuição do consumo médio de morfina em mg/dia ao longo do tempo

Os grupos de doentes tratados com infusão contínua, ou em bolo, acompanhados durante 18 meses, não diferiram entre si quanto ao consumo de morfina ao final da primeira semana ($p=0,9933$), primeiro mês ($p=0,4801$), seis ($p = 0,3878$), 12 ($p = 0,7616$) e 18 meses ($p = 0,7662$) de acompanhamento.

Nos doentes tratados com infusão contínua, a dosagem de morfina foi superior no sexto, 12º e 18º meses de acompanhamento em relação à primeira semana ($p<0,001$) e primeiro mês ($p<0,05$). O consumo de morfina nos doentes com infusão em bolo foi significativamente superior no sexto, 12º e 18º meses de acompanhamento em relação à primeira semana ($p<0,001$) e primeiro mês de acompanhamento ($p<0,05$) e superior ao final do primeiro mês em relação à primeira semana ($p<0,05$). A Tabela 12 apresenta as médias diárias de consumo de morfina ao longo do tempo, segundo o modo de infusão, ao final do 18º mês de acompanhamento e, a Tabela 13, ao final do 24º mês.

Tabela 12 - Distribuição dos doentes quanto ao modo de infusão em relação às dosagens médias (em mg) de morfina em números absolutos (N), desvios-padrões (dp), mediana, valores mínimos e máximos de morfina nos doentes acompanhados durante 18 meses, de acordo com o modo de infusão

Modo de infusão	Duração do acompanhamento	N	Média	dp	Mediana	Mínimo	Máximo
Contínua	1 semana	18	0,5	0,2	0,5	0,2	1,0
	1 mês	18	1,3	0,8	1,0	0,2	3,0
	6 meses	18	2,7	2,3	1,5	0,3	8,0
	12 meses	18	2,8	2,5	1,5	0,4	8,0
	18 meses	18	2,8	2,3	1,8	0,4	8,0
Bolo	1 semana	56	0,5	0,1	0,5	0,1	1,0
	1 mês	56	1,0	0,5	1,0	0,1	2,0
	6 meses	56	1,9	1,2	2,0	0,3	6,0
	12 meses	56	2,7	2,6	2,0	0,1	15,0
	18 meses	56	2,7	2,6	2,0	0,1	15,0

Os grupos tratados com infusão contínua ou em bolo não diferiram entre si quanto o consumo de morfina na primeira semana ($p = 0,5963$), primeiro mês ($p = 0,3950$), seis ($p = 0,1593$), 12 ($p = 0,4352$), 18 ($p = 0,3108$) e 24 meses ($p = 0,6722$) de acompanhamento, como está apresentado na Tabela 13. Nos doentes submetidos à infusão contínua, a dosagem de morfina ao final dos sexto, 12º, 18º e 24º meses de acompanhamento foi superior à da primeira semana e primeiro mês ($p < 0,001$); não houve diferença entre o consumo na primeira semana e primeiro mês ($p < 0,05$). Nos doentes submetidos à infusão em bolo, a dosagem média de morfina foi superior no sexto, 12º, 18º e 24º meses de acompanhamento em relação à primeira semana ($p < 0,001$) e ao primeiro mês ($p < 0,001$) de acompanhamento e superior no primeiro mês em relação à primeira semana ($p < 0,05$).

Tabela 13 - Distribuição dos doentes em números absolutos (N), desvios-padrões (dp), mediana, valores mínimos e máximos quanto ao modo de infusão em relação às doses médias de morfina (em mg) nos doentes tratados durante 24 meses

Modo de infusão	Duração do acompanhamento	N	Média	dp	Mediana	Mínimo	Máximo
Contínua	1 semana	9	0,5	0,2	0,5	0,3	1,0
	1 mês	9	1,3	0,8	1,0	0,4	3,0
	6 meses	9	3,1	2,4	2,0	0,5	8,0
	12 meses	9	3,6	2,8	3,0	0,5	8,0
	18 meses	9	3,5	2,5	3,5	0,5	8,0
	24 meses	9	3,3	2,7	3,5	0,5	8,0
Bolo	1 semana	56	0,5	0,1	0,5	0,1	1,0
	1 mês	56	1,0	0,5	1,0	0,1	2,0
	6 meses	56	1,9	1,2	2,0	0,3	6,0
	12 meses	56	2,7	2,6	2,0	0,1	15,0
	18 meses	56	2,7	2,5	2,0	0,1	15,0
	24 meses	56	2,9	2,5	2,0	0,1	15,0

Não houve diferença significativa quanto ao consumo de morfina entre os doentes com dor nociceptiva, neuropática ou mista ao final da primeira semana ($p = 0,629$), primeiro mês ($p = 0,5588$), sexto ($p = 0,1010$), 12º ($p = 0,2595$), 18º ($p = 0,3538$), 24º ($p = 0,4288$) e 30º ($p = 0,4299$) meses de acompanhamento, apesar do consumo médio absoluto ter sido mais elevado nos casos de dor neuropática, conforme revela a Tabela 14.

Tabela 14 - Distribuição dos doentes com dor nociceptiva, neuropática ou mista segundo a média das dosagens diárias de morfina (em mg), em números absolutos (N), desvios-padrões (dp), medianas, valores mínimos (Min.) e máximos (Máx.) e significância (p) nos doentes tratados durante 30 meses

Etiologia da dor	Duração do acompanhamento	N	Média	dp	Mediana	Máx.	Min.	p
Mista	1 semana	10	0,5	0,2	0,5	1,0	0,3	0,063
	1 mês	10	0,9	0,4	1,0	1,5	0,5	0,559
	6 meses	10	1,3	0,8	1,0	3,0	0,5	0,010
	12 meses	10	1,8	0,9	1,8	3,0	0,5	0,256
	18 meses	10	2,1	1,3	2,0	5,0	0,5	0,359
	24 meses	10	2,3	1,2	2,0	5,0	0,5	0,429
	30 meses	10	2,3	1,2	2,0	5,0	0,5	0,429
Neuropática	1 semana	37	0,5	0,7	0,5	0,5	0,3	0,063
	1 mês	37	1,1	0,5	1,0	2,0	0,3	0,559
	6 meses	37	2,3	1,6	2,0	8,0	0,5	0,010
	12 meses	37	3,3	3,1	2,0	15,0	0,1	0,256
	18 meses	37	3,2	2,9	2,0	15,0	0,1	0,359
	24 meses	37	3,5	3,0	3,0	15,0	0,1	0,429
	30 meses	37	3,6	3,1	3,0	15,0	0,1	0,429
Nociceptiva	1 semana	8	0,4	0,1	0,5	0,5	0,1	0,063
	1 mês	8	1,0	0,6	1,0	2,0	0,1	0,559
	6 meses	8	1,6	1,0	1,5	3,0	0,3	0,010
	12 meses	8	2,1	1,2	2,0	4,0	0,3	0,256
	18 meses	8	2,1	1,0	2,0	4,0	0,3	0,359
	24 meses	8	2,4	1,4	2,3	4,5	0,3	0,429
	30 meses	8	2,3	1,3	2,3	4,5	0,3	0,429

Ocorreram alterações do consumo de morfina ao longo das avaliações nos doentes com dor nociceptiva. Houve aumento significativo do uso de morfina nas avaliações realizadas ao final do sexto, 12º, 18º, 24º e 30º meses de acompanhamento em relação ao observado na primeira semana ($p = 0,003$) e primeiro mês ($p < 0,001$); não ocorreram diferenças significativas quanto ao consumo nas avaliações realizadas no sexto, 12º, 18º, 24º e 30º meses de acompanhamento.

O consumo de morfina foi maior ao final do primeiro, sexto, 12º, 18º, 24º e 30º meses nos doentes com dor neuropática em relação ao final da primeira semana de acompanhamento ($p < 0,001$) e ao final do sexto, 12º, 18º, 24º e 30º meses em relação ao final do primeiro mês ($p = 0,05$); não houve diferença significativa quanto ao consumo ao final do sexto, 12º, 18º, 24º e 30º meses de acompanhamento.

Ocorreu aumento significativo do consumo de morfina entre as avaliações realizadas ao final da primeira semana e as realizadas no 12º, 18º, 24º e 30º meses ($p < 0,001$) de acompanhamento nos doentes com dor mista; o consumo de morfina foi significativamente inferior ao final do primeiro mês em relação ao 24º e 30º meses de acompanhamento ($p < 0,005$). A relação do consumo médio diário de morfina administrada ao longo do tempo segundo a etiologia da dor está apresentada no Gráfico 2.

Gráfico 2 -Consumo de morfina (em mg/dia) ao longo do tempo, segundo a etiologia da dor

A magnitude média da intensidade da dor segundo a EVA foi significativamente menor ao final da primeira semana que ao final de 18 e 24 meses ($p = 0,001$); não houve alteração estatisticamente significativa nos demais momentos de acompanhamento, conforme está apresentado no Gráfico 3 e na Tabela 15.

Gráfico 3 - Distribuição das variações das médias de intensidade de dor segundo a EVA ao longo do acompanhamento

Tabela 15 - Distribuição das médias da intensidade da dor segundo a EVA antes e ao longo do acompanhamento

	Duração do acompanhamento										
	Pré	1s	1m	6m	12m	18m	24m	30m	36m	42m	48m
EVA	9,6	4,5	4,5	4,8	4,9	4,8	4,8	5,0	4,6	4,5	4,4
EVA Max.	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
EVA Min.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2

m = Mês ou meses; s = Semana; Pré = Pré-tratamento; Max.= Máximo; Min.= Mínimo

Não houve diferença estatisticamente significativa quanto ao gênero ($p = 0,437$), idades ($p = 0,768$), nosologias ($p = 0,041$) e etiologias ($p = 0,085$) da dor entre os doentes tratados com infusão em bolo ou infusão contínua; a duração do acompanhamento foi superior nos grupos tratados com infusão em bolo ($p = 0,001$).

Foi avaliada a localização da extremidade do cateter espinal em 68 doentes; estava posicionado no segmento vertebral correspondente à oitava vértebra torácica (T8) ou rostralmente a ela em 35 doentes e, distalmente, em 33, como revela a Tabela 16.

Tabela 16 - Distribuição dos doentes quanto à localização da extremidade do cateter subaracnóideo em relação ao segmento vertebral, em números absolutos (N) e em percentagem (%)

Posição do cateter	N	%
T1	1	1,4
T3	3	4,3
T4	7	10,0
T5	2	2,9
T6	11	15,7
T8	12	17,1
T9	4	5,7
T10	10	14,3
T11	1	1,4
T12	6	8,6
L1	4	5,7
L2	7	10,0
L3	1	1,4

L = Vértebra lombar; T = Vértebra torácica

Não ocorreu diferença significativa quanto à melhora da dor avaliada segundo a EVA ao final do acompanhamento nos doentes com dor nos membros superiores tratados com o cateter posicionado distalmente ou não em relação ao segmento vertebral T8 ($p = 0,2779$), embora a redução tenha sido de 60% em relação aos valores médios quando o cateter situou-se rostralmente e de apenas 45% quando localizado na região dos segmentos vertebrais caudais. Não ocorreu diferença significativa quanto à melhora dos doentes com dor na região abdominal, pelvipérineal e ou MMII em que a extremidade do cateter estava localizada caudalmente ou não em relação ao corpo da vértebra T8 ($p = 0,34$), apesar de naqueles em que se localizou rostralmente ter havido redução média da intensidade da dor de 50% e, nos localizados caudalmente, ter ocorrido redução média de 51,9%. Na Tabela 17 são apresentados os valores médios da intensidade da dor quanto à EVA em relação à posição da extremidade do cateter nos doentes com dor localizada nos segmentos rostrais do corpo vertebral de T8 e, na Tabela 18, nos doentes com dor localizada nos segmentos corpóreos caudais.

Tabela 17 - Distribuição dos doentes em números absolutos (N), médias, medianas, desvios-padrões (dp), valores mínimos e valores máximos quanto à intensidade média da dor segundo a EVA, variações percentuais das médias dos valores da EVA (?EVA) antes do tratamento (EVAi), ao final do acompanhamento (EVAf) em relação à localização dos cateteres e o corpo vertebral de T8 nos doentes com dor localizada nos segmentos rostrais do corpo

Localização do Cateter	EVA	N	Média	dp	Mediana	Mínimo	Máximo
Rostral	EVAi	11	9,6	0,9	10,0	8,0	10,0
	EVAf	11	4,6	2,0	4,0	0,0	7,0
	?EVA	11	60,4%	24,2	60,0%	100,0%	25,0%
Caudal	EVAi	5	9,7	0,4	10,0	9,0	10,0
	EVAf	5	5,3	2,1	6,0	2,0	7,5
	?EVA	5	45,0%	21,5	40,0%	80,0%	21,1%

Mann Whitney (p = 0,2779)

Tabela 18 - Distribuição dos doentes em números absolutos (N) quanto às magnitudes da dor segundo as médias, medianas, desvios-padrões (dp), valores mínimos e valores de acordo com a EVA e médias de variação da EVA (?EVA) antes do início do tratamento (EVAi) e ao final do acompanhamento (EVAf) nos doentes com dor nos segmentos caudais do corpo em relação à posição da extremidade do cateter e o corpo vertebral de T8

Localização do cateter	EVA	N	Média	dp	Mediana	Mínimo	Máximo
Rostral	EVAi	25	9,5	0,7	10,0	8,0	10,0
	EVAf	25	4,7	3,0	4,0	4,0	10,0
	?EVA	25	50,0%	32,0	60,0%	100,0%	11,1%
Caudal	EVAi	28	9,5	0,8	10,0	7,0	10,0
	EVAf	28	4,6	2,7	4,5	0,0	10,0
	?EVA	28	51,9%	28,1	52,8%	100,0%	0,0

Os efeitos adversos do tratamento durante o primeiro mês foram representados por náuseas, observadas em 40 (50,0%) doentes, vômitos, em 25 (31,3%), retenção urinária, em 20 (25,0%), diaforese, em dois (2,5%), obstipação, em dez (12,5%), depressão respiratória, em dois (2,5%),

xerostomia, em um (1,3%), coriza, em um (1,3%), sonolência, em dois (2,5%), tontura, em um (1,3%), confusão mental, em quatro (5%) e prurido, em 17 (21,3%); não ocorreram adversidades em 26 (32,3%) doentes. Foram observados efeitos adversos em 22 (27,5%) doentes após o primeiro mês; foram representados por náuseas, em seis (7,5%), vômitos, em quatro (5%), retenção urinária, em três (3,8%), depressão respiratória, em dois (2,5%), tontura, em um (1,3%), obstipação, em 11(13,8%), confusão mental, em quatro (5,0%), diaforese, em um (1,3%), sonolência, em um (1,3%) e prurido, em três (3,8%). Os efeitos adversos observados até o final do primeiro mês e subseqüentemente estão apresentados na Tabela 19.

Tabela 19 - Distribuição dos doentes quanto aos efeitos adversos do tratamento até o final da primeira semana e após o primeiro mês, em números absolutos (N) e em percentagem (%)

Natureza do efeito adverso	Até o final da primeira semana		Após o primeiro mês	
	N	%	N	%
Náuseas	43	53,8	8	10,0
Vômitos	25	31,3	6	7,5
Retenção urinária	22	27,5	4	5,0
Diaforese	2	2,5	1	1,3
Constipação	11	13,8	11	13,8
Depressão respiratória	2	2,5	2	2,5
Xerostomia	1	1,3	0	0,0
Coriza	1	1,3	0	0,0
Sonolência	2	2,5	1	1,3
Tonturas	0	0,0	1	1,3
Confusão mental	4	5,0	4	5,0
Prurido	17	21,3	3	3,8

Ao final do acompanhamento, 70 (87,5%) doentes referiram estar satisfeitos com o tratamento e 10 (17,3%), não; não houve diferença estatística quanto às opiniões dos doentes em relação ao modo de infusão ($p = 0,442$); 94,4% dos indivíduos tratados com infusão em bolo consideraram-se satisfeitos, o mesmo ocorrendo em 85,5% dos tratados com infusão contínua, conforme está apresentado na Tabela 20.

Tabela 20 - Distribuição dos doentes em números absolutos (N) e percentagem (%) quanto à satisfação ou não com o tratamento ao final do acompanhamento, segundo o modo de infusão

Modo de infusão	Satisfação				Total
	Não		Sim		
	N	%	N	%	
Contínuo	1	5,5	17	94,4	18
Bolo	9	14,5	53	85,5	62
TOTAL	10	12,5	70	87,5	80

Teste de Fisher (2-Tail) $p=0,442$

A avaliação do Questionário de Dor McGill revelou que houve melhora estatisticamente significativa quanto aos descritores sensitivo-discriminativos, afetivo-motivacionais, cognitivo-avaliativos e miscelânea, conforme revela a Tabela 21.

Tabela 21 - Distribuição dos números médios das expressões de descritores do Questionário de Dor McGill antes do tratamento (inicial) e ao final do acompanhamento, em números absolutos (N), médias, medianas, desvios-padrões (dp), valores mínimos e máximos e significância (p) nos 80 doentes tratados

Tempo	Variável	Sensitivo	Afetivo	Avaliativo	Miscelânea	Total
Início	média	3,5	2,5	4,6	3,6	3,3
	dp	0,5	0,4	0,8	0,6	0,4
	mediana	3,7	2,6	5,0	3,8	3,4
	mínimo	2,0	1,4	2,0	2,0	2,1
	máximo	4,5	3,6	5,0	5,0	4,7
Final	média	2,6	1,7	2,9	2,4	2,2
	dp	2,3	0,6	1,9	1,0	0,8
	mediana	2,3	1,5	3,0	2,3	2,0
	mínimo	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
	máximo	21,6	3,6	5,0	4,3	3,9
p		p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001

Wilcoxon

Ao final do acompanhamento, ocorreu melhora significativa quanto aos índices de descritores do Questionário de Dor McGill independente da etiologia da dor em relação ao observado no início do tratamento, conforme está apresentado na Tabela 22.

Tabela 22 - Distribuição das médias dos índices de descritores do Questionário de Dor McGill, antes do tratamento e ao final do acompanhamento, segundo as etiologias neuropática, nociceptiva ou mista da dor em números absolutos (N), médias, medianas, desvios-padrões (dp), valores mínimos e máximos

Etiologia da dor	Número de expressões						
	Momento	Variável	Sensitivo	Afetivo	Avaliativo	Miscelânea	Total
Neuropática	inicial	n	49	49	49	49	49
		média	3,5	2,5	4,6	3,6	3,4
		dp	1,5	0,4	0,7	0,5	0,4
		mediana	3,6	2,8	5,0	3,8	3,4
		mínimo	2,0	1,6	2,0	2,3	2,2
		máximo	4,5	3,6	5,0	4,3	4,7
	final	n	49	49	49	49	49
		média	2,8	1,7	2,9	2,6	2,3
		dp	2,8	0,5	1,5	0,9	0,7
		mediana	2,3	1,8	3,0	2,5	2,3
		mínimo	1,0	1,0	1,0	1,0	1,1
		máximo	21,6	2,8	5,0	4,0	3,5
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	
Nociceptiva	inicial	n	12	12	12	12	12
		média	3,3	2,4	4,4	3,6	3,2
		dp	0,6	0,5	1,2	0,6	0,6
		mediana	3,6	2,6	5,0	3,8	3,4
		mínimo	2,0	1,4	2,0	2,0	2,1
		máximo	3,8	2,8	5,0	4,3	3,6
	final	n	12	12	12	12	12
		média	4,5	1,7	2,9	2,6	2,3
		dp	0,7	0,7	1,5	1,0	0,8
		mediana	2,4	1,5	3,0	2,5	2,1
		mínimo	1,2	1,0	1,0	1,0	1,2
		máximo	3,7	2,8	5,0	4,0	3,6
	p	0,012	0,012	0,017	0,011	0,012	
Mista	inicial	n	19	19	19	19	19
		média	3,5	2,5	4,6	3,6	3,3
		dp	0,5	0,3	0,5	0,8	0,4
		mediana	3,7	2,6	5,0	3,8	3,4
		mínimo	2,2	2,0	4,0	2,3	2,3
		máximo	4,2	2,0	5,0	5,0	3,9
	final	n	19	19	19	19	19
		média	2,2	1,5	2,5	2,1	2,0
		dp	0,8	0,7	1,6	0,9	0,8
		mediana	1,9	1,2	2,0	2,0	1,9
		mínimo	1,0	1,0	1,0	1,0	1,2
		máximo	3,8	2,8	5,0	4,3	3,9
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	

Wilcoxon

Houve melhora em todos os domínios do Questionário SF-36 dos doentes tratados conforme está apresentado na Tabela 23; o valor médio inicial dos valores foi 30,8 (dp = 10,1; mediana = 29,3; mínimo = 10,7; máximo = 54,0) e, ao final do acompanhamento, tornou-se 49,4 (dp = 18,6; mediana = 50,6; mínimo = 10,7; máximo = 87,9), diferença esta estatisticamente significativa ($p < 0,001$).

Houve melhora de todos os domínios do Questionário TOPS, excetuando-se da incapacidade objetiva para o trabalho, mas que não apresentou diferença estatisticamente significativa, conforme demonstrado na Tabela 24.

Tabela 23 - Distribuição dos domínios do Questionário SF-36 quanto às médias, desvios-padrões (dp), medianas, valores mínimos e máximos e significância (p) antes do tratamento e ao final do acompanhamento

Dimensão	Inicial (N=80)					Final (N=80)					p
	Média	dp	Mediana	Mínimo	Máximo	Média	dp	Mediana	Mínimo	Máximo	
Capacidade funcional	18,3	21,5	10,0	0,0	80,0	46,4	32,6	50,0	0,0	100,0	<0,001
Aspectos físicos	1,9	12,4	0,0	0,0	100,0	30,3	42,4	0,0	0,0	100,0	<0,001
Dor	11,7	11,5	12,0	0,0	41,0	46,7	25,5	42,5	0,0	100,0	<0,001
Estado geral de saúde	43,3	21,7	41,0	0,0	87,0	46,7	25,5	42,5	0,0	100,0	<0,001
Vitalidade	43,3	21,5	41,0	0,0	87,0	54,5	22,5	53,5	0,0	100,0	<0,001
Aspectos sociais	22,1	19,7	25,0	0,0	87,0	52,8	27,9	62,5	0,0	100,0	<0,001
Aspectos emocionais	7,5	21,8	0,0	0,0	100,0	27,9	41,2	0,0	0,0	100,0	<0,001
Saúde mental	35,0	14,9	36,0	4,0	72,0	52,5	19,1	56,0	14,0	86,0	<0,001
TOTAL	30,8	10,1	29,3	10,7	54,0	49,4	18,6	50,6	10,7	87,9	<0,001

Wilcoxon

Tabela 24 - Distribuição dos resultados dos índices dos domínios do Questionário TOPS segundo as médias, desvios-padrões (dp), medianas, valores mínimos e máximos e significância (p) antes do tratamento e ao final do acompanhamento

Dimensão	Inicial					Final					P
	Média	dp	Mediana	Mínimo	Máximo	Média	dp	Mediana	Mínimo	Máximo	
Sintoma de dor	22,9	1,9	24,0	17,0	24,0	12,6	7,1	11,5	0,00	24,0	<0,001
Limitação funcional dos MMII	5,6	0,7	6,0	3,0	6,0	2,9	1,9	2,0	0,00	6,0	<0,001
Incapacidade familiar/social percebida	20,8	5,4	20,0	8,0	30,0	14,2	6,32	12,5	1,00	30,0	<0,001
Incapacidade familiar/social objetiva	16,5	3,8	16,5	4,0	22,0	13,0	4,7	16,0	4,00	20,0	<0,001
Incapacidade objetiva para o trabalho	7,2	3,6	6,0	3,0	16,0	7,4	3,9	7,5	2,00	16,0	0,392
Experiência total da dor	73,0	15,4	24,0	17,0	24,0	50,2	17,6	11,0	0,0	24,0	<0,001
Controle da vida	11,1	6,2	12,0	0,0	24,0	17,6	5,9	18,5	5,00	26,0	<0,001
Enfrentamento passivo	13,6	3,8	13,5	7,0	22,0	10,8	3,6	10,5	2,00	21,0	<0,001
Resposta solícita	16,6	15,2	17,5	4,0	142,0	13,8	5,5	12,0	4,00	20,0	<0,001
Limitações do corpo superior	9,6	3,0	11,5	4,0	15,0	10,6	2,8	12,0	4,00	12,0	<0,001
Limitação para o trabalho	16,5	4,1	16,0	4,0	25,0	12,2	5,8	12,0	0,00	27,0	<0,001
Evitação por medo	19,4	3,6	20,0	10,0	25,0	13,6	12,0	10,5	5,00	25,0	<0,001
Satisfação do doente com os resultados	6,7	3,6	6,0	3,0	18,0	12,6	4,5	12,0	3,00	18,0	<0,001
Satisfação com o serviço de saúde	22,1	6,2	21,0	7,0	35,0	23,2	5,9	21,0	7,00	35,0	<0,001

MMII - Membros inferiores

Wilcoxon

Os doentes com síndrome pós-laminectomia apresentaram melhora significativa da qualidade de vida segundo o SF-36 e em todas as dimensões do TOPS, excetuando-se incapacidade objetiva para o trabalho cuja alteração não atingiu nível de significância ($p=0,104$) conforme demonstrado na Tabela 25.

Tabela 25 - Distribuição dos resultados dos índices dos domínios do Questionário TOPS e do SF-36 dos doentes com síndrome pós-laminectomia segundo as médias, desvios-padrões (dp), medianas, valores mínimos e máximos e significância (p) antes do tratamento e ao final do acompanhamento

DIMENSÃO		MOMENTO	n	Média	dp	Mínimo	Máximo	Mediana	p*
SF36-RAW scale		Inicial	19	30,86	10,07	16,7	51,2	28,6	< 0,001
		Final	19	55,38	18,42	17,5	74	61,6	
Sintomas de dor		Inicial	19	22,74	1,91	20	24	24	0,001
		Final	19	13,74	7,35	4	24	12	
Limitação funcional dos MMII		Inicial	19	5,47	0,96	3	6	6	0,001
		Final	19	3,16	2,12	1	6	3	
Incapacidade familiar/social percebida		Inicial	19	18,26	5,96	8	30	18	0,003
		Final	19	14,63	7,09	6	24	11	
Incapacidade familiar/social objetiva		Inicial	19	16,95	2,66	12	21	16	0,007
		Final	19	14,79	2,95	6	20	16	
Incapacidade objetiva para o trabalho		Inicial	19	7,74	3,46	3	13	8	0,104
		Final	19	7,16	3,69	2	13	6	
Controle da vida		Inicial	19	11,47	5,4	0	18	12	0,001
		Final	19	17,37	5,18	6	24	18	
Enfrentamento passivo		Inicial	19	13,95	4,09	8	22	14	0,005
		Final	19	11,42	3,22	8	17	11	
Resposta solícita		Inicial	19	14,68	5,56	4	20	16	0,027
		Final	19	13,21	5,58	4	20	12	
Limitações do corpo superior		Inicial	19	9,84	2,95	4	12	11	0,017
		Final	19	10,84	2,36	4	12	12	
Limitação para o trabalho		Inicial	19	16,11	3,68	11	22	15	0,014
		Final	19	12,47	5,44	5	22	13	
Satisfação resultados		Inicial	19	6,68	3,13	3	12	6	< 0,001
		Final	19	12,95	3,55	6	18	12	
Satisfação com o serviço de saúde		Inicial	19	24	7,06	12	35	21	0,027
		Final	19	25,89	6,05	18	35	24	
Evitação por medo		Inicial	19	19,63	4,13	10	25	20	< 0,001
		Final	19	11,95	4,14	5	20	10	
MMII - Membros inferiores									
Wilcoxon									

Os doentes com neuropatia periférica apresentaram melhora significativa da qualidade de vida segundo o SF-36 e em todas as dimensões do TOPS, excetuando-se a incapacidade objetiva para o trabalho cuja alteração não atingiu nível de significância ($p=0,317$), conforme demonstrado na Tabela 26.

Tabela 26 - Distribuição dos resultados dos índices dos domínios do Questionário TOPS e do SF-36 dos doentes com neuropatia periférica segundo as médias, desvios-padrões, medianas, valores mínimos e máximos e significância (p) antes do tratamento e ao final do acompanhamento

DIMENSÃO	MOMENTO		n	Média	dp	Mínimo	Máximo	Mediana	p*
SF36-RAW scale	Inicial	Final	18	32,12	12,28	16,5	54	31,6	< 0,001
			18	49,5	19,02	16,6	87,9	45,5	
Sintomas de dor	Inicial	Final	18	22,67	2,09	18	24	24	< 0,001
			18	12,78	7,59	0	24	14,5	
Limitação funcional dos MMII	Inicial	Final	18	5,67	0,59	4	6	6	0,001
			18	3,17	1,95	0	6	3,5	
Incapacidade familiar/social percebida	Inicial	Final	18	21,78	5,63	13	30	21,5	0,001
			18	13,56	6,1	1	24	15	
Incapacidade familiar/social objetiva	Inicial	Final	18	16,89	4,23	4	20	18,5	0,018
			18	13,83	4,94	4	20	15,5	
Incapacidade objetiva para o trabalho	Inicial	Final	18	7,06	4,11	3	16	5,5	0,317
			18	7,11	4,06	3	16	5,5	
Controle da vida	Inicial	Final	18	10,22	6,72	0	21	10,5	0,001
			18	16,61	6,03	5	24	18	
Enfrentamento passivo	Inicial	Final	18	12,44	2,38	8	16	12,5	0,002
			18	9,94	3,1	4	16	10,5	
Resposta solícita	Inicial	Final	18	13,22	6,03	4	20	12	0,027
			18	11,89	5,56	4	20	11	
Limitações do corpo superior	Inicial	Final	18	9,72	3,34	4	15	11,5	0,042
			18	11,11	2,19	4	12	12	
Limitação para o trabalho	Inicial	Final	18	15,89	3,55	10	20	15,5	0,001
			18	10,94	5,02	3	20	11	
Satisfação resultados	Inicial	Final	18	6,89	3,69	3	14	6	0,001
			18	13,56	4,73	6	25	12	
Satisfação com o serviço de saúde	Inicial	Final	18	20,72	3,53	14	29	21	0,027
			18	21,83	2,6	19	29	21	
Evitação por medo	Inicial	Final	18	18,83	3,63	12	25	20	0,005
			18	13,39	5,11	6	25	12	

Wilcoxon

MMII - Membros inferiores

Os doentes com dor mielopática apresentaram melhora significativa da qualidade de vida segundo o SF-36 e em todas as dimensões do TOPS excetuando-se a incapacidade objetiva para o trabalho ($p=0,173$), limitações do seguimento superior do corpo ($p=0,102$) e satisfação com o serviço de saúde ($p=0,317$), conforme demonstrado na Tabela 27.

Tabela 27 - Distribuição dos resultados dos índices dos domínios do Questionário TOPS e do SF-36 dos doentes com dor mielopática segundo as médias, desvios-padrões (dp), medianas, valores mínimos e máximos e significância (p) antes do tratamento e ao final do acompanhamento

DIMENSÃO	MOMENTO	n	Média	dp	Mínimo	Máximo	Mediana	p*
SF36-RAW scale	Inicial	21	28,46	10,2	10,7	50	26,8	< 0,001
	Final	21	44,85	15,83	10,7	68,3	50,1	
Sintomas de dor	Inicial	21	23,14	1,93	17	24	24	< 0,001
	Final	21	12,86	6,85	0	24	11	
Limitação funcional dos MMII	Inicial	21	5,76	0,54	4	6	6	< 0,001
	Final	21	2,86	1,68	0	6	2	
Incapacidade familiar/social percebida	Inicial	21	21	4,42	15	30	20	0,001
	Final	21	15,1	6,91	7	30	12	
Incapacidade familiar/social objetiva	Inicial	21	15,9	4,62	4	20	18	0,013
	Final	21	13,05	5,15	4	20	13	
Incapacidade objetiva para o trabalho	Inicial	21	5,33	2,06	3	9	4	0,173
	Final	21	6,1	2,77	2	13	6	
Controle da vida	Inicial	21	12,62	6,21	3	24	12	0,001
	Final	21	19,76	5,07	10	26	22	
Enfrentamento passivo	Inicial	21	13,52	3,82	7	22	13	0,001
	Final	21	10,48	3,22	4	17	10	
Resposta solícita	Inicial	21	23,29	27,53	4	142	20	0,039
	Final	21	16,1	5,08	4	20	20	
Limitações do corpo superior	Inicial	21	9,33	3,18	4	12	12	0,102
	Final	21	9,81	2,96	4	12	12	
Limitação para o trabalho	Inicial	21	19,52	2,98	12	25	20	0,005
	Final	21	15,57	6,08	5	27	15	
Satisfação resultados	Inicial	21	5,67	2,94	3	12	6	0,001
	Final	21	11,33	5,03	3	18	12	
Satisfação com o serviço de saúde	Inicial	21	20,86	6,83	7	35	21	0,317
	Final	21	21	6,55	7	35	21	
Evitação por medo	Inicial	21	20,14	2,94	15	25	20	< 0,001
	Final	21	11,1	3,11	7	21	10	

MMII - Membros inferiores

Wilcoxon

Os doentes com dor musculoesquelética apresentaram melhora significativa da qualidade de vida segundo o SF-36 e em todas as dimensões do TOPS excetuando-se para resposta solícita ($p=0,317$), limitações do seguimento superior do corpo ($p=0,102$) e satisfação com o serviço de saúde ($p=0,317$), conforme demonstrado na Tabela 28.

Tabela 28 - Distribuição dos resultados dos índices dos domínios do Questionário TOPS e do SF-36 dos doentes com dor musculoesquelética segundo as médias, desvios-padrões (dp), medianas, valores mínimos e máximos e significância (p) antes do tratamento e ao final do acompanhamento

DIMENSÃO		MOMENTO		n	Média	dp	Mínimo	Máximo	Mediana	p*
SF36-RAW scale	Inicial			15	30,43	7,47	16,7	43	30,6	0,003
	Final			15	44,52	19,46	16,7	82,5	43,8	
Sintomas de dor	Inicial			15	22,67	2,13	18	24	24	0,001
	Final			15	13,13	6,13	5	24	12	
Limitação funcional dos MMII	Inicial			15	5,67	0,62	4	6	6	0,001
	Final			15	2,8	1,66	0	6	2	
Incapacidade familiar/social percebida	Inicial			15	21,8	3,9	17	29	22	0,002
	Final			15	14,2	4,93	6	20	17	
Incapacidade familiar/social objetiva	Inicial			15	16,73	3,67	8	22	16	0,042
	Final			15	15,07	5,27	4	20	16	
Incapacidade objetiva para o trabalho	Inicial			15	9,33	4,34	3	16	9	0,042
	Final			15	10,73	3,79	3	16	13	
Controle da vida	Inicial			15	9,87	6,95	0	24	8	0,012
	Final			15	14,6	7,04	5	24	15	
Enfrentamento passivo	Inicial			15	14,53	4,34	7	22	16	0,005
	Final			15	12,13	5,29	2	21	11	
Resposta solícita	Inicial			15	14,8	5,65	8	20	18	0,317
	Final			15	14,13	5,58	8	20	12	
Limitações do corpo superior	Inicial			15	9,87	2,97	4	12	12	0,102
	Final			15	10,93	2,37	4	12	12	
Limitação para o trabalho	Inicial			15	14,73	4,53	4	20	15	0,007
	Final			15	10,6	5,49	0	20	10	
Satisfação resultados	Inicial			15	8,8	4,71	3	18	9	0,018
	Final			15	12,8	4,54	6	22	12	
Satisfação com o serviço de saúde	Inicial			15	21,73	5,18	14	35	21	0,317
	Final			15	22,2	5,23	14	35	21	
Evitação por medo	Inicial			15	17,47	3,48	12	25	17	0,012
	Final			15	13,33	4,53	8	24	14	
MMII - Membros inferiores										
Wilcoxon										

Os doentes com síndrome complexa de dor regional apresentaram melhora significativa da qualidade de vida segundo o SF-36 e em todas as dimensões do TOPS, excetuando-se a resposta solícita ($p=0,157$), limitações do seguimento superior do corpo ($p=0,066$), satisfação com o serviço de saúde ($p=0,109$), incapacidade objetiva para o trabalho ($p=0,068$), enfrentamento passivo ($p=0,66$) e incapacidade familiar/social objetiva ($p=0,068$), conforme demonstrado na Tabela 29.

Tabela 29 - Distribuição dos resultados dos índices dos domínios do Questionário TOPS e do SF-36 dos doentes com dor SCDR segundo as médias, desvios-padrões (dp), medianas, valores mínimos e máximos e significância (p) antes do tratamento e ao final do acompanhamento

DIMENSÃO	MOMENTO	n	Média	dp	Mínimo	Máximo	Mediana	p*
SF36-RAW scale	Inicial	7	34,77	9,51	25,8	50,1	28,6	0,043
	Final	7	56,94	22,09	25,8	80,8	60,7	
Sintomas de dor	Inicial	7	23,14	1,57	20	24	24	0,026
	Final	7	7	6,63	4	22	5	
Limitação funcional dos MMII	Inicial	7	5,57	0,53	5	6	6	0,023
	Final	7	1,57	1,99	0	6	1	
Incapacidade familiar/social percebida	Inicial	7	22,14	7,36	9	30	24	0,042
	Final	7	12,29	6,68	6	24	12	
Incapacidade familiar/social objetiva	Inicial	7	15,57	4,16	10	20	17	0,068
	Final	7	12,57	5,47	4	20	12	
Incapacidade objetiva para o trabalho	Inicial	7	6,71	2,29	4	10	6	0,068
	Final	7	5,29	3,3	2	10	4	
Controle da vida	Inicial	7	10,29	5,82	2	18	12	0,028
	Final	7	20,71	4,5	12	24	23	
Enfrentamento passivo	Inicial	7	13,57	4,61	8	20	16	0,066
	Final	7	9	1,73	8	12	8	
Resposta solícita	Inicial	7	13,86	5,55	4	20	13	0,157
	Final	7	12,71	5,85	4	20	12	
Limitações do corpo superior	Inicial	7	8,57	2,57	5	12	8	0,066
	Final	7	10,43	2,15	7	12	12	
Limitação para o trabalho	Inicial	7	13,86	3,53	8	19	15	0,042
	Final	7	7,86	4,53	3	15	6	
Satisfação resultados	Inicial	7	4,57	1,4	3	6	4	0,027
	Final	7	13	4,69	4	18	15	
Satisfação com o serviço de saúde	Inicial	7	25,43	8,54	14	35	23	0,109
	Final	7	28,57	6,4	18	35	28	
Evitação por medo	Inicial	7	22	1,41	20	24	22	0,028
	Final	7	14,14	4,78	10	24	14	

Wilcoxon

MMII - Membros inferiores

Todos os doentes faziam uso de medicamentos por VO no momento de sua inclusão no protocolo; 79 (98,5%) utilizavam antidepressivos tricíclicos, 46 (57,5%), anticonvulsivantes, 18 (22,5%), baclofeno, 42 (52,5%), AAINES, 43 (53,75%), relaxantes musculares, 23 (28,75%), opióides fortes, 34 (42,5%), opióides fracos e 67 (83,75%), neurolépticos. Ao final do acompanhamento, 42 (52,5%) doentes utilizavam antidepressivos tricíclicos, 27 (33,8%), anticonvulsivantes, dez (12,5%), baclofeno, 27 (33,8%), AAINES, 17 (21,3%), relaxantes musculares, 12 (15,0%), opióides fracos, seis (7,5%), opióides fortes e 23 (28,8%), neurolépticos. Ocorreu, portanto, redução significativa do número de doentes que utilizavam medicamentos por via sistêmica ($p < 0,001$), segundo o teste de Wilcoxon; conforme demonstrado na Tabela 30

Tabela 30 - Distribuição dos doentes que utilizaram analgésicos ou adjuvantes por via oral no momento do início do tratamento e ao final do acompanhamento em números absolutos (N) e porcentagem (%)

Medicamento	Início		Final	
	N	%	N	%
Antidepressivos tricíclicos	79	98,5	27	33,8
Anticonvulsivantes	46	57,5	10	12,5
Baclofeno	18	22,5	27	33,8
AAINEs	42	52,5	17	21,3
Relaxantes musculares	43	53,75	12	15,0
Opióides fortes	23	28,75	6	7,5
Opióides fracos	34	42,5	12	15,0
Neurolépticos	67	83,75	23	28,8

AAINEs= analgésicos antiinflamatórios não esteroidais

Foram realizadas 45 revisões do equipamento implantado, sendo 32 (40,0%) devidas a problemas mecânicos e ou mau posicionamento do cateter e 13 (11,8%), devidas à infecção do dispositivo implantado; dois (2,5%) doentes apresentaram meningite bacteriana e três (3,8%) apresentaram comportamento compulsivo quanto à necessidade do uso de opióide na bomba.

6. DISCUSSÃO

A eficácia da infusão prolongada de fármacos no compartimento espinal via sistemas implantáveis para tratar a dor decorrente do câncer foi evidenciada por muitos investigadores, especialmente a partir da década de 1980 (Onofrio *et al.*, 1981; Coombs *et al.*, 1982; Harbaugh *et al.*, 1982; Penn *et al.*, 1984; Spaziente *et al.*, 1985; Krames *et al.*, 1985; Wang, 1985; Shetter *et al.*, 1986; Brazenor, 1987; Penn e Paice, 1987). Embora a utilização desse método para tratar a dor crônica não-decorrente de câncer seja realizada em número crescente de casos, ainda não foram estabelecidos seus índices de eficácia e de segurança em longo prazo (Anderson e Burchiel, 1999). Os riscos da tolerância, das dependências física e psíquica, infecção e intoxicação foram os obstáculos para a sua aplicação em larga escala no tratamento dos doentes com dor crônica não-decorrente de câncer (Coombs *et al.*, 1983; Auld *et al.*, 1985).

A maioria dos estudos sobre a infusão IT crônica de opióides é retrospectiva, fundamenta-se em avaliações pouco consistentes, não é randomizada e não é controlada com placebo. Além disto, a heterogenicidade das amostras e a influência dos tratamentos prévios e das crenças idiossincrásicas dos indivíduos avaliados tornam os resultados dos trabalhos publicados conflitantes e dificilmente comparáveis entre si e a validade das conclusões questionável (Paice *et al.*, 1996a). O acompanhamento

dos doentes envolvidos neste trabalho foi prospectivo. Dentre outros trabalhos prospectivos destacam-se o de Angel *et al.* (1998) que avaliaram apenas 11 doentes e o de Anderson e Burchiel (1999) que avaliaram 30. Os demais foram retrospectivos e não-controlados (Auld *et al.*, 1985; Penn e Paice, 1987; Brazenor *et al.*, 1987; Follett *et al.*, 1992; Krames e Lanning, 1993; Whitehurst *et al.*, 1993; Hassenbusch *et al.*, 1995; Winkelmueller, 1996).

Foram avaliados no presente estudo apenas doentes com dor crônica rebelde ao tratamento farmacológico e não-decorrente de câncer. Muitos haviam também sido tratados previamente com procedimentos de medicina física e reabilitação, AAINes, psicotrópicos e anticonvulsivantes. A duração do quadro de dor foi prolongada e variou de 12 a 204 meses, o que atesta o sofrimento prolongado e as repercussões biopsicossociais que possivelmente afligiram estes doentes. A média das idades e a distribuição entre os sexos nas variadas afecções causadoras da dor corresponderam ao observado em estudo epidemiológico realizado previamente no CDCN-HCFMUSP (Teixeira *et al.*, 1999). A dor era intensa imediatamente antes do início do tratamento na maioria dos casos; a média das intensidades da dor foi 9,6, segundo a EVA, achado que demonstra a gravidade do desconforto.

Os doentes incluídos no presente estudo foram acompanhados durante 18 a 98 meses (média=46,7 meses). A duração do período de acompanhamento foi superior à apresentada pelos demais autores, o que possibilitou testar a consistência dos resultados observados. Coombs *et al.* (1983) acompanharam cinco doentes com dor não-decorrente de câncer durante três meses, em média; Auld *et al.* (1985) acompanharam 32 doentes

durante 24 meses, em média; Follett *et al.* (1992), dois doentes durante sete a 52 meses; Krames e Lanning (1993), 16 doentes durante um a 31 meses; Whithehurst *et al.* (1993), 27 doentes durante 27 meses, em média; Chambers e MacSullivan (1994), 15 doentes durante dois a 44 meses; Hassenbusch *et al.* (1995), 18 doentes durante dez a 56 meses; Winkermuller (1996), 80 doentes durante seis a 68 meses; Angel *et al.* (1998), 11 doentes durante 14,4 meses, em média; Anderson e Burchiel (1999), 30 doentes durante 24 meses, em média. Paice *et al.* (1996a) realizaram estudo retrospectivo via correio envolvendo 429 doentes tratados com infusão IT de morfina durante oito a 94 meses; porém, além de retrospectivo, a metodologia do estudo tornou imprecisos os dados coletados.

Ocorreu melhora significativa da dor nos doentes incluídos no presente estudo; o valor inicial da magnitude da dor, segundo a EVA, que era de 9,5 no período de seleção, reduziu-se para 4,6 (48%) ao final do acompanhamento, diferença esta estatisticamente significativa ($p < 0,001$). Ocorreu melhora da dor superior a 25% em metade dos doentes de Anderson e Burchiel (1999); a intensidade da dor, segundo a EVA, reduziu-se de 78,5 para 58,5 em seus casos. A intensidade da dor inicialmente foi inferior à dos doentes incluídos no presente estudo, mas ao final do acompanhamento, foi similar. Ocorreu redução de 39% na intensidade média da dor na casuística de Hassenbusch *et al.* (1995) e de 67,4%, na de Winkelmuller (1996), valores similares aos de outros estudos (Coombs *et al.*, 1983; Auld *et al.*, 1985; Follett *et al.*, 1992; Krames e Lanning, 1993; Whitehurst *et al.*, 1993; Chambers e MacSullivan, 1994; Kanoff, 1994;

Angel *et al.*, 1998). No levantamento de Paice *et al.* (1996b), ocorreu melhora de 61% da dor, valor superior ao do presente estudo em que a melhora foi de 48%, em média.

A intensidade da dor mensurada pela EVA nos doentes do presente estudo manteve-se estável após o primeiro mês de tratamento, conforme demonstrado no Gráfico 3 e na Tabela 15. Ocorreu redução significativa da magnitude da dor em doentes que apresentavam seis das oito nosologias avaliadas. Entretanto, o número de doentes com neuralgia pós-herpética e síndromes dolorosas miofasciais foi pequeno, e embora neles também tenha ocorrido melhora, esta não alcançou valor estatisticamente significativo. Ocorreu redução significativa tanto da dor em doentes com afecções musculoesqueléticas ($p < 0,001$), mielopáticas ($p < 0,001$), neuropáticas periféricas ($p = 0,011$), síndrome dolorosa pós-laminectomia ($p < 0,001$) ou SCDR ($p = 0,016$). Ocorreu redução significativa dos valores da EVA 9,6 para 4,6 em casos de dor neuropática ($p < 0,001$), de 9,3 para 4,6 em casos de dor nociceptiva ($p < 0,001$) e de 9,3 para 4,5 em casos de dor mista ($p = 0,005$). As características temporais da dor parecem ser essenciais para a responsividade aos opióides, fenômeno observado principalmente durante as crises paroxísticas fugazes típicas comuns em casos de dor neuropática ou nociceptiva (Portenoy *et al.*, 1990). A manutenção do nível sérico elevado de opióides para prevenir crises de dor pode resultar em efeitos intoleráveis durante os períodos sem dor. As dores neuropáticas apresentam também outras características que interferem na responsividade: geralmente são mais intensas que as dores nociceptivas e são transmitidas por fibras

calibrosas do SNP que são mais sujeitas à ação da CCK e à atividade dos receptores NMDA (Portenoy *et al.*, 1990).

No presente estudo ocorreu melhora significativa em todos os grupos de expressões do QDM, conforme demonstrado na Tabela 21. As diferenças foram estatisticamente significativas para os componentes sensitivo-discriminativos ($p < 0,001$), afetivo-motivacionais ($p < 0,001$), cognitivo-avaliativos ($p < 0,001$) e miscelânea ($p < 0,001$). Ocorreu melhora nos doentes avaliados pelo QDM tanto em doentes com dor de origem neuropática como nociceptiva ou mista, conforme está demonstrado na Tabela 22. A avaliação qualitativa da dor com o QDM havia sido aplicada apenas em três estudos previamente realizados (Hassenbusch *et al.*, 1995; Winkelmuller, 1996; Anderson e Burchiel, 1999). Winkelmuller (1996) e Anderson e Burchiel (1999) relataram melhora dos descritores cognitivo-avaliativos e sensitivo-discriminativos, mas não dos afetivo-motivacionais em seus doentes, o que contrasta em parte com os achados do presente estudo.

Ocorreu melhora da qualidade de vida dos doentes incluídos no presente estudo tratados com infusão IT de opióides; o estado geral de saúde do questionário SF-36 evoluiu de 30,8 para 49,4 ($p < 0,001$), conforme está demonstrado na Tabela 23. Todas as dimensões do questionário TOPS (Rogers *et al.*, 2000) melhoraram, exceto o domínio “capacidade objetiva para o trabalho” que avaliou questões sobre auxílio doença e outros benefícios dispensados aos doentes; este se manteve inalterado, conforme está demonstrado na Tabela 24. Esse achado pode ser justificado pela atitude passiva adotada por muitos doentes e pelos ganhos secundários dos

quais muitos usufruíam quando afastados do trabalho. Esta implicação talvez possa ser superada com programas psicoeducativos (Lin, 2002). A qualidade de vida de doentes tratados com infusão IT de analgésicos somente recentemente passou a ser avaliada (Kames *et al.*, 1984; Hassenbusch *et al.*, 1995; Winkelmuller, 1996; Anderson e Burchiel, 1999). Anderson e Burchiel (1999) utilizaram questionário de qualidade de vida “*Chronic Illnes Problem Inventory*” (Kames *et al.*, 1984); Winkelmuller (1996) apenas questionou a ocorrência de melhora da qualidade de vida após o tratamento; Hanssenbusch *et al.* (1995) utilizaram questionário simples e não-validado o que impossibilitou comparação com as demais publicações versando sobre qualidade de vida. Os doentes com SCDR apresentaram pior resultado que os demais quanto aos índices de qualidade de vida (Tabela 29), seguindo-se aqueles com dor musculoesquelética (Tabela 28), enquanto os doentes com dor neuropática periférica (Tabela 26), síndrome dolorosa pós-laminectomia (Tabela 25) ou dor mielopática (Tabela 27) apresentaram resultados melhores. É possível, portanto, que a dor decorrente de síndrome dolorosa pós-laminectomia e ou neuropatia periférica sejam as que mais se beneficiam com a infusão IT prolongada de fármacos e, que a dor decorrente de SCDR seja mais rebelde a essa modalidade de tratamento.

Os doentes tratados com substância placebo apresentaram recorrência da dor que voltou a apresentar intensidade similar à original; a intensidade da dor inicial segundo a EVA que era de 4,9, tornou-se 8,9 ($p < 0,001$) quando a medicação ativa foi substituída pela solução salina nas

bombas, o que demonstra que o tratamento resultou em melhora real da dor. Não há, entretanto, outros estudos comparando a infusão de substância placebo com infusão prolongada de substâncias ativas administradas por bombas para infusão IT. Presley *et al.* (1999) observaram que a dor crônica melhora menos com a infusão de placebo do que a dor aguda, segundo estudo encoberto envolvendo uso de substância placebo e ziconotida em bombas de infusão.

Houve redução estatisticamente significativa ($p < 0,001$) do consumo de medicamentos analgésicos opióides ou não-opióides e ou adjuvantes administrados por VO após o tratamento; a redução da necessidade de adjuvantes implica em redução dos custos do tratamento. Anderson e Burchiel (1999), entretanto, não observaram redução do consumo de medicamentos após o implante de sistemas de infusão IT.

A administração de analgésicos ou medicamentos adjuvantes no compartimento espinal pode ser realizada como bolo isolado, infusão contínua com seringas ou bombas seguindo ou não o programa de analgesia controlada pelo doente ou obedecer a programas de administração complexa. A administração via cateteres exteriorizados é boa opção para tratar a dor aguda ou decorrente do câncer durante alguns dias ou semanas, mas não é a melhor para o manejo da dor crônica. O cateter pode ser implantado percutaneamente no compartimento espinal epidural ou subaracnóideo; seu sepultamento reduz a frequência de deslocamento e, talvez, de infecção. A via epidural associa-se a menos efeitos tóxicos que a IT, mas há difusão sistêmica marcante dos agentes, dependendo da sua

natureza. O volume do espaço epidural varia segundo o segmento espinal; é de 1,2 a 1,5 ml no segmento cervical, 2,1 a 2,4 ml no torácico e de 2,5 ml no lombar; varia também de acordo com a ocorrência da obesidade, estado gestacional etc. Esta variação influencia a dispersão do fármaco administrado (Valle *et al.* 2001). A dispersão dos fármacos do espaço peridural até a medula espinal ocorre por difusão passiva através da dura-máter e da membrana aracnóidea (responsável por 95% da difusão). Questiona-se o real local de ação de muitas drogas administradas por via epidural, pois é possível que parte da analgesia deva-se à sua ação sistêmica. O envolvimento do cateter por tecido cicatricial no compartimento epidural limita o uso desses sistemas em longo prazo. Além disto, mesmo com o uso de filtros, a probabilidade de infecção é maior que com sistemas totalmente implantáveis. Os cateteres epidurais são sujeitos a deslocamentos e necessitam ser freqüentemente reposicionados. Na presente casuística optou-se por utilizar o compartimento subaracnóideo espinal e não o epidural, pois a via IT apresenta vantagens quanto aos efeitos colaterais e quanto às necessidades de revisões do sistema implantado (Onofrio *et al.*, 1981; Krames *et al.*, 1985; Dahlstrom, 1986; Brazenor, 1987). Dahm *et al.* (1998) concluíram que a infusão IT foi superior à epidural via cateter quanto à melhora da dor, magnitude dos efeitos colaterais e necessidade de revisões dos sistemas implantados tanto em doentes tratados com opióides isolada ou associadamente aos ALs. A infusão intraventricular para tratamento de dor é utilizada principalmente em doentes com dor decorrente de câncer. Karavelis *et al.* (1996) observaram

melhora satisfatória da dor em 77% de 90 doentes com dor decorrente de câncer submetidos ao implante de sistemas para infusão intraventricular de analgésicos. A dura-máter é mais permeável a fármacos com lipossolubilidade intermediária que os com lipo ou hidrossolubilidade elevada. Após cruzar a membrana aracnóidea, as moléculas alcançam as raízes nervosas e a pia-máter, cruzam-na, penetram na medula espinal e difundem-se na substância branca da medula espinal e alcançam o CPME, onde há muitos receptores, sistemas enzimáticos e canais iônicos envolvidos no processamento da sensação dolorosa. A medula espinal capta razoável parcela dos fármacos lipossolúveis, o que reduz a biodisponibilidade espinal das drogas mais apolares (fentanila, sufentanila, clonidina).

Quando a expectativa de necessidade de uso é superior a três meses, os sistemas totalmente implantáveis são mais apropriados. Há três tipos de sistemas implantáveis. Alguns são constituídos exclusivamente de câmara que deve ser puncionada sempre que houver necessidade de liberação de fármaco(s) em bolo. Apresentam a vantagem de serem de baixo custo e a desvantagem de haver necessidade de serem puncionados para que o(s) fármacos(s) sejam administrados, o que os torna desconfortáveis e mais propensos a infecções (Lara e Teixeira 2003). Bombas auto-acionadas foram utilizadas em 62 doentes da presente casuística. Consistem de reservatório com capacidade de 11 ml (Cecor[®]) ou 50 ml (Algomed[®]) para reserva de fármacos, conectado por sistema valvular unidirecional a cateter para liberar a medicação no compartimento do LCR; contém adicionalmente sistema de acesso para instilação de bolos de agentes farmacológicos ou

não no reservatório ou no cateter. O fármaco é injetado no LCR em bolo sempre que os botões são deprimidos pela compressão digital realizada pelo próprio doente ou seus cuidadores. A bomba Cecor[®] é monobloco, o que facilita seu implante, enquanto a bomba Algomed[®] necessita de loja adicional para acomodar o reservatório. Ambas são ideais para tratar a dor incidental, pois são ativadas pelo próprio doente que auto-regula o número de administrações. Apresentam a vantagem de serem leves e pouco volumosas, pouco dispendiosas e de apresentarem reservatório com grande capacidade. São desvantagens desses sistemas, a liberação em bolo, o que as torna inapropriadas para liberação de agentes que necessitam liberação contínua (baclofeno, fentanila), a dificuldade do ajustamento do volume da droga liberada, a obrigatoriedade de os dispositivos de ejeção serem visibilizados através do tegumento para serem acionados, fato que impossibilita seu uso durante as primeiras semanas após o implante devido ao edema e à coleção serosa que se acumulam regionalmente durante os primeiros dias após o procedimento operatório e a necessidade de várias incisões (Algomed[®]) e a necessidade da auto-administração, o que constitui risco de intoxicação e implica na necessidade de treinamento prolongado dos doentes e seus cuidadores (Wallace e Yaksh, 2000). Os sistemas de infusão contínua foram utilizados em 18 doentes da presente casuística. São acionados por mola impulsionada por gás freon, butano ou R114 (Isomed^{®17}, Arrow M-3000[®], Tricumed-Archimedes^{®18}, Micromedes-Tricumed^{®19}) ou por

¹⁷ Medtronic Inc, Minneapolis, MN

¹⁸ Codman & Shurtleff, Taynham, MA

¹⁹ Codman & Shurtleff, Taynham, MA

diafragmas de elastômeros distensíveis (Accu-Rx 5300^{®20}). Consistem de reservatórios com 20, 35 ou 60 ml de capacidade e de sistema de liberação para 0,3; 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4 ml de solução analgésica a cada 24h (Isomed^{®21}), 28 ml de capacidade para liberar 0,4; 0,6; 0,7; 0,8; 0,9; 1; 1,2; 1,5; 2,0; 2,6 ou 3,2 ml a cada 24h (Accu-Rx[®]), 16, 30 ou 50ml de capacidade para liberar 0,5; 1,3; 1,7 ou 3,4 a cada 24h (Arrow[®]) ou 20, 35, 40, 50 ou 60 ml de capacidade para liberar 0,4 a 4 ml/24h (Archimedes-Tricumed[®]) continuamente. Contém também dispositivo de acesso para instilação de agentes analgésicos ou não no reservatório, cateter para veicular a medicação para o compartimento do LCR e câmara de acesso independente com volume limitado. O sistema de acesso à câmara consiste de septo, ou seja, de membrana que pode ser puncionada e dispositivo de freio para que agulha não ultrapasse o limite da câmara. O sistema de acesso ao cateter consiste de câmara com volume pequeno para possibilitar aspiração do fluido que é liberado ou administração rápida de fármacos para tratar dor incidental, de contraste para avaliar o desempenho do sistema ou para limpeza. A unidade de ejeção é conectada a dispositivo capilar distal para restrição ao fluxo (sistema de resistência ao fluxo). As bombas de fluxo constante ejetam os fármacos obedecendo à equação de Poiseuille, ou seja, $\text{Fluxo} = \frac{\text{pressão na câmara} - \text{pressão no cateter}}{\text{resistência ao fluxo}}$. A precisão do fluxo é superior na bomba AccuRx 5300[®] que nas demais. A pressão elevada dificulta a recarga e implica na necessidade de dispositivo para avaliar a pressão de injeção durante seu preenchimento; a pressão da

²⁰ ANS, Dallas, TX

²¹ Medtronic Inc, Minneapolis, MN

câmara é maior na bomba Archimedes[®] (2,45 bar) e Isomed[®] (2,1 bar) que na Arrow M3000[®] (0,58 bar) ou AccuRx 5300[®] (0,55 bar). Nas bombas a gás, há necessidade de pré-aquecimento antes do implante; a pressão do vapor dos sistemas acionados a gás aumenta à medida que a temperatura se eleva, o que implica em aumento do fluxo. Quando a temperatura eleva-se, a viscosidade do fluido reduz-se e o fluxo eleva-se; a elevação do fluxo é de 11,5% por grau centígrado de aumento da temperatura corpórea no sistema Arrow M3000[®], de 7% no sistema Isomed[®], de 6,3% no sistema Tricomed Arquimedes[®] e, de 2%, nas bombas Accu-Rx[®]. Quando a pressão atmosférica reduz-se, o fluxo também aumenta; o fluxo eleva-se de 18% a cada 1.000m acima da superfície do solo nas bombas Arrow[®], de 5,5% nas bombas Isomed e, de 5%, nas bombas Arquimedes[®] e não se modifica nas bombas Accu-Rx[®] (Valle *et al.*, 2001). Existem dois modelos de bombas programáveis. O eletrônico programável peristáltico Synchromed I[®] foi implantado em 12 doentes da presente casuística. Consiste de câmara de gás, reservatório com capacidade para 18, 20 e 40 ml, motor alimentado por bateria que colapsa um tubo a cada revolução do rolete e microprocessador que possibilita infundir 0,4 a 3ml de solução a cada 24h, como bolo, fluxo contínuo, intermitente ou complexo (bolo associado à infusão contínua) e dispositivo que sinaliza quando o reservatório está com reserva pequena. O sistema a gás Micromedes Tricomed[®] consiste de reservatório com capacidade de 10, 20 ou 30 ml e válvula controlada eletronicamente e acionada por bateria que determina o fluxo contínuo de 0,2 a 0,4 ml/24h, e unidade diagnóstica que indica ocorrência de anormalidades, mas não o

local onde há problemas no cateter. Em ambas, a programação é realizada pelo médico com telemetria não-invasiva. A longevidade é superior, mas há menos precisão com a bomba Micromedes Tricomed[®]. Ambas necessitam aquecimento pré-operatório, mas não podem ser hiper-aquecidas ou superpressionadas. A bomba Synchromed I[®] possibilita a modificação do fluxo e das características de liberação com métodos não invasivos o que torna possível a infusão complexa e a titulação da dosagem inicial (momento do tratamento em que as doses normalmente variam amplamente). A pressão no reservatório é elevada em ambas as bombas, o que dificulta seu preenchimento e torna-as mais susceptíveis a variações da temperatura e da pressão atmosférica. Apresentam concepção mais avançada que as demais e a vantagem de regular o fluxo e as características de liberação dos fármacos por telemetria não-invasiva; são mais apropriadas quando é necessária titulação precisa da dose inicial da medicação ou infusão de modo complexo. Como não são primariamente acionadas a gás, são menos afetadas pela pressão e temperatura ambiental. Apresentam a desvantagem de serem de grande volume e pesadas, terem reservatórios pequenos, serem mais dispendiosas, terem duração de atividade limitada devido à perda da carga da bateria (quando tal ocorre, a bomba deve ser substituída), de geralmente não haver necessidade de modificação dos fluxos ao longo do tempo, pois muitos fármacos, como a morfina, apresentam efeito prolongado, e de haver necessidade de uso de programador o que torna os doentes mais dependentes da equipe assistencial (Wallace e Yaksh, 2000). Na presente casuística, não houve diferença significativa entre o resultado

final do tratamento ($p=0,579$) ou consumo de morfina na primeira semana ($p=0,5963$), primeiro mês, ($p=0,3950$), seis ($p=0,1593$), 12 ($p=0,4352$), 18 ($p=0,3108$) e 24 meses ($p=0,6722$) com a infusão contínua ou em bolo. A utilização de sistemas de acionamento digital para proporcionar infusão em bolo está sendo progressivamente abandonada para ceder lugar a sistemas de infusão contínua, possivelmente porque pode causar acidentes devido a seu uso inadequado ou porque há interesse dos fabricantes na comercialização de equipamentos mais dispendiosos. Gourlay *et al.* (1991) trataram 29 doentes com dor decorrente de câncer com infusão epidural em bolo de morfina e 28 doentes com infusão epidural contínua e também não observaram diferença significativa quanto à melhora da dor entre ambos os grupos. Os reservatórios das bombas geralmente necessitam ser carregados a cada um a três meses, na dependência das necessidades, capacidades das câmaras, velocidade do fluxo de ejeção e estabilidade da medicação. Quando os medicamentos são combinados, o período para recarga das câmaras pode tornar-se mais curto mesmo quando as soluções utilizadas são concentradas. Portanto, a seleção do sistema deve basear-se em questões como volume e peso do dispositivo implantado em relação ao peso e conformação corporal do doente, capacidade volumétrica, facilidade que os doentes têm para retornos periódicos para consultas, necessidade de ajustamentos periódicos da infusão, custos, natureza do agente utilizado etc.

No presente estudo, 70 (87,5%) doentes referiram estar satisfeitos com o tratamento e dez (17,3%) não; 94,4% dos indivíduos que receberam infusão em bolo e 85,5% daqueles que receberam infusão contínua

consideraram-se satisfeitos. Não houve diferença estatisticamente significativa quanto às opiniões dos doentes em relação ao modo de infusão ($p=0,442$). Não há, entretanto, estudos comparando os resultados de infusão em bolo ou contínua no espaço subaracnóideo em doentes com dor não-relacionada ao câncer.

O local da extremidade do cateter deve corresponder ao local da penetração na medula espinal da raiz nervosa responsável pelo processamento da dor (tórax, segunda à oitava vértebra torácica; abdome rostral, quarta vértebra torácica à primeira vértebra lombar; abdome caudal, décima vértebra torácica à terceira vértebra lombar; extremidade superior, segunda à oitava vértebras cervicais; extremidade inferior, décima segunda vértebra torácica à terceira vértebra lombar). No presente estudo observou-se correlação positiva entre a posição rostral da extremidade do cateter em relação à oitava vértebra torácica e a melhora, tanto nos doentes com dor localizada nos segmentos corpóreos rostrais quanto nos caudais a ele, conforme está apresentado nas Tabelas 17 e 18. Entretanto, esta diferença não alcançou valor estatisticamente significativa ($p=0,2779$ e $p=0,34$). Demonstrou-se em modelos animais que aproximadamente 43% da morfina aplicada no compartimento subaracnóideo lombar alcança a região do segundo segmento vertebral torácico (Kroin *et al.*, 1993). A redução da concentração nos segmentos mais rostrais seria determinante da menor eficácia do método em doentes com dor em regiões rostrais do corpo. Não há, entretanto, outros estudos clínicos sobre a relação entre a eficácia do tratamento e a localização do cateter no compartimento espinal em seres humanos.

A morfina foi utilizada como única droga para infusão IT em 85% dos doentes do presente estudo; em três (3,8%) doentes foi associada à clonidina, em um (1,3%), ao baclofeno e, em um (1,3%), à lidocaína. Em cinco doentes (6,3%), a morfina foi trocada pelo tramadol, em um (1,3%), por midazolam e, um (1,3%), pela associação de clonidina com bupivacaína. Segundo o inquérito retrospectivo de Dahm *et al.* (1998) envolvendo 413 médicos que atuavam predominantemente nos Estados Unidos da América, foram tratados 13.342 doentes com dor utilizando-se drogas administradas por via espinal através de sistemas implantáveis; a morfina foi utilizada isoladamente em 62% dos doentes, a hidromorfona foi a principal alternativa à morfina e a bupivacaína foi o AL mais freqüentemente combinado à morfina ou à hidromorfona. Outros regimes combinaram a morfina com a bupivacaína (68% dos que responderam), a hidromorfona com a bupivacaína (58% dos que responderam) ou a morfina e a clonidina (55% dos que responderam). Somente 7% dos doentes haviam sido tratados com outros agentes como fentanila, sufentanila, baclofeno ou combinações destes. Em caso de resultado insatisfatório, 42% dos médicos que responderam titulariam a mesma droga, 32% usariam outro agente ou combinariam outros agentes e 2% a 24% modificariam a dose e adicionariam nova droga. Na observação de Hassenbusch e Portenoy (2000), 38% dos doentes inicialmente tratados com morfina receberam outras drogas (80% devido à falta de eficácia e 20% a efeitos adversos). Em muitas circunstâncias, o sinergismo entre drogas é de potenciação e possibilita redução das doses, aumento do efeito analgésico ou anestésico

e redução dos efeitos adversos. No entanto, a interação de drogas pode ocorrer tanto para o efeito desejado como para o adverso. A analgesia é considerada multimodal quando os fármacos atuam em locais semelhantes segundo mecanismos diferentes (opióides e ALs) ou em locais diferentes e com potência diferente (opióides pré-sinápticamente e agonistas adrenérgicos α_2 pós-sinápticamente). Há interação importante entre os opióides e os ALs ou agonistas adrenérgicos α_2 ; ALs e agonistas adrenérgicos α_2 ; agonistas GABA (GABA-B), ALs e opióides; corticosteróides, ALs e opióides. A administração peridural conjunta de bupivacaína a 0,1% ou 0,05% e fentanila a 0,0005% ou 0,00025% segundo a técnica de ACP é bastante aplicada. O mérito da combinação de drogas para infusão IT prolongada é suportado apenas por estudos de casos isolados; há pouca informação sobre seu uso prolongado quanto à segurança, eficácia, compatibilidade com o dispositivo implantado, estabilidade das drogas, efeitos do pH e dos diluentes. Os critérios utilizados para avaliar a eficácia dos procedimentos foram, entretanto, muito variados; alguns ensaios apenas quantificaram a dor, enquanto outros, também a qualidade de vida dos doentes. Entretanto, inexistem trabalhos comparando a efetividade das diversas associações (Anderson e Burchiel, 1999). Metodologia para calcular infusão de várias drogas foi desenvolvida por Nubourgh e Moore (2002).

A potência dos opióides administrados por via IV não apresenta relação linear à dos opióides administrados por via IT (Dickenson *et al.*, 1990). A solubilidade é mais importante para a efetividade dos opióides

administrados por via IT do que a afinidade de sua ligação pelo receptor. A ordem de potência de ligação aos receptores é a seguinte: etorfina > sufentanila > alfentanila > fentanila > levorfanol >= morfina >= d-?-metadona > V50488H >= meperidina >> dextrorfena = naloxona = 0 (Yaksh e Noueihed, 1985). De acordo com o estudo eletrofisiológico realizado por McQuay *et al.* (1989), a via sistêmica apresenta correlação positiva com os opióides lipofílicos, ou seja, estes apresentam mais efeito, mesmo quando apresentam afinidade semelhante pelos receptores opióides; por via IT, a correlação é negativa, ou seja, os opióides lipofílicos apresentam menos efeito, mesmo quando a afinidade pelo receptor opióide é maior. Os opióides hidrossolúveis apresentam a propriedade de se difundir pelo LCR e de produzir efeitos analgésicos em segmentos mais rostrais da medula espinal; como são absorvidos lentamente pelo tecido nervoso, seus efeitos são mais duradouros, ao passo que os opióides lipossolúveis são rapidamente absorvidos, não se difundem pelo LCR e proporcionam efeitos mais localizados e mais fugazes. Os opióides hidrossolúveis sofrem menos redução de concentração no LCR que os lipossolúveis quando se distanciam do local da aplicação. Kroin *et al.* (1993) injetaram substância hidrofílica marcada com radioisótopos no compartimento subaracnóideo lombar de ovelhas e observaram que na região da segunda vértebra torácica havia 43% da concentração da substância encontrada na região da 12ª vértebra torácica. Por outro lado, a infusão de opióides hidrofílicos por via IT apresenta mais possibilidade de causar depressão respiratória tardia, pois há maior probabilidade de seu acúmulo, principalmente quando a infusão é

contínua e prolongada (Downing *et al.*, 1984; Gustafsson, 1985). Existe ligação inespecífica entre os opióides lipossolúveis e as bainhas ricas em lipídeos das fibras presentes no CPME, o que dificulta sua ligação aos receptores (Yaksh e Noueihed, 1985; Dickenson e Suzuki, 1999). Além disso, são rapidamente absorvidos pelos vasos sangüíneos da medula espinal após a injeção IT, o que pode reduzir sua potência e gerar efeitos sistêmicos (Dickenson *et al.*, 1990). Como cruzam mais facilmente a dura-máter, os opióides lipossolúveis são os que atuam mais rapidamente por via epidural (Hassenbusch *et al.*, 1991). A metadona, como exemplo, exerce ação eqüipotente à da morfina quando administrada por via sistêmica e potência 18 vezes inferior quando utilizada por via IT (Dickenson, 1995). Chauvin *et al.* (1982) compararam a concentração sérica e a duração da analgesia proporcionada pela morfina após sua infusão pelas vias IT, epidural ou IV. A infusão IV resultou em rápida metabolização e efeito analgésico mais curto; a infusão subaracnóidea resultou em lenta metabolização e em efeitos analgésicos prolongados e, a epidural, em metabolização e em efeito analgésico intermediários em relação às demais vias.

A morfina foi o opióide escolhido preferencialmente para tratamento dos doentes incluídos no presente trabalho, pois sofre extensa difusão rostral determinando analgesia em amplas regiões do corpo, em oposição aos fármacos hidrofóbicos, como a fentanila e a sufentanila, que exercem atividade mais localizada. A aplicação IT de morfina é bastante segura; há mais de 2000 doentes com dor oncológica ou dor crônica não-oncológica, tratados cronicamente com morfina administrada por via IT (Lara e Teixeira, 2003). Para

uso epidural a dose, em geral, é um décimo da sistêmica. No compartimento do LCR espinal, a dose é de um décimo da epidural; por via ventricular é a metade da via IT espinal (Teixeira 2003). As doses utilizadas para uso IT espinal variam de 0,3 mg/dia a 50 mg/dia e para uso intraventricular, de 0,3 mg/dia a 2 mg/dia. Concentrações superiores a 60 mg/ml são limitadas devido a solubilidade da morfina (Wallace e Yaksh, 2000). A dose inicial pela via IT deve ser calculada para proporcionar alívio mais satisfatório que a medicação previamente utilizada; a dose IT inicial em doentes usuários de opióides deve ser a metade da equianalgésica (Teixeira, 2005). O espaço subaracnóideo espinal apresenta volume de aproximadamente 70 ml. Portanto, neste compartimento, a morfina atinge concentração maior do que no plasmático. Como o índice de eliminação de morfina no LCR é similar à do plasma, sua ação é mais prolongada, podendo ser superior a 12 horas no espaço subaracnóideo contra três a quatro horas quando a via sistêmica é utilizada (Nordberg, 1984). Esta possibilita analgesia prolongada, mas também, depressão respiratória tardia (Gregory *et al.*, 1985). Não existem, porém, estudos prolongados, duplamente encobertos e randomizados, que avaliam o uso de morfina administrada por via IT. Uma alternativa à morfina seria a meperidina; administrada por via IT, pode causar bloqueio motor, provavelmente por sua ação anestésica nas raízes sensitivas. Por ser mais lipossolúvel é eliminada mais rapidamente do LCR do que a morfina, o que também lhe confere menor difusão rostral (Sjostrom *et al.*, 1987). Há apresentações comerciais de até 200 mg/ml o que possibilita prolongar os intervalos necessários para recarregar os sistemas implantáveis (Bennett *et al.*, 2000b). Existem poucas publicações sobre o seu uso por via IT e não há

estudos randomizados sobre o tema (Bennett *et al.*, 2000b). Jacobson *et al.* (1990) observaram menos efeito analgésico com a metadona do que com a morfina administrada por via subaracnóidea com finalidade de proporcionar analgesia pós-operatória. Em animais, não ocorreu neurotoxicidade quando foi utilizada por via IT (McQuay *et al.* 1989 e Drenger *et al.* 1986). Jones *et al.* (2002) observaram que doentes tratados com metadona administrada via bombas de infusão IT referiram fraqueza nos MMII e sonolência, o que não ocorreu com uso de morfina aplicada pela mesma via. Não há publicações, randomizadas ou não, sobre seu uso prolongado por via IT. O citrato de fentanila foi amplamente testado pela via epidural principalmente porque apresenta elevada lipossolubilidade e alta afinidade para com os receptores μ o que lhe confere a qualidade de bom analgésico pelas vias sistêmica e epidural segmentar (Wang *et al.*, 1993; Collis *et al.*, 1995; Aldrete, 1997). Por via epidural, é rapidamente absorvido pelos vasos sangüíneos para o plasma sendo, possivelmente, a redistribuição e a ação sistêmica fontes significativas da analgesia proporcionada (Ellis *et al.*, 1990; Salomaki *et al.*, 1991; Varrassi *et al.*, 1992; Guinard *et al.*, 1995; Bergstrom *et al.*, 1998). Quando associado à ALs seu efeito analgésico aumenta de modo mais marcante do que ocorre com outros opióides (Bennett *et al.*, 2000b). Causa bradicardia, mas não prurido, e é menos obstipante que a morfina. Embora usado freqüentemente para anestesia e analgesia pós-operatórias, não há estudos controlados ou randomizados sobre seu uso prolongado por via IT ou epidural; há alguns trabalhos retrospectivos não-controlados sobre sua eficácia em regimes prolongados. Aldrete (1997) avaliou retrospectivamente 551 doentes tratados com infusão

epidural crônica de fentanila associada à bupivacaína via sistemas implantáveis ou cateteres exteriorizados; os resultados foram bons em casos de síndrome pós-laminectomia em que a melhora foi considerada excelente em 73% dos doentes e boa em 26,5%. O uso da via IT é limitado pela sua ação mais regional e fugaz em decorrência da sua elevada lipossolubilidade. Além disso, a potência da fentanila administrada por via IT é bastante limitada; estudo eletrofisiológico realizado em animais sugeriu que a dose de fentanila aplicada por via IT necessária para produzir o mesmo efeito analgésico de 1,5 mg de morfina, quando não se associam ALs, é de 5 mg, ou seja, dose que potencialmente causa depressão respiratória em seres humanos (Dickenson *et al.*, 1990). Não se evidenciou neurotoxicidade com a fentanila administrada por via IT em animais ou em seres humanos (Bennett *et al.*, 2000b). Existem poucas publicações sobre o uso de prolongado de citrato de sufentanila pelas vias IT ou epidural; na maioria dos estudos, apenas foi utilizado durante períodos breves de tempo para analgesia pós-operatória. Hassenbusch *et al.* (1991) avaliaram o resultado de infusão epidural de sufentanila administrada por bomba implantável em três doentes com síndrome dolorosa pós-laminectomia; a média de melhora foi de 71% segundo a EVA e o período de seguimento foi de 12 meses. Hassenbusch *et al.* (1995) administraram sufentanila por via IT através de bombas de infusão implantáveis em dez doentes com dor neuropática que foram seguidos durante dois a quatro anos; a média de melhora foi de 39% segundo a EVA. Não há estudos sobre neurotoxicidade após seu uso prolongado ou sobre sua estabilidade em bombas de infusão a 37°C; os resultados foram clinicamente satisfatórios com

recargas trimestrais (Bennett *et al.*, 2000b). A hidromorfona é cerca de cinco vezes mais potente que a morfina, porém seus efeitos colaterais são equivalentes ou menos intensos (Anderson e Burchiel, 1999). Poucos estudos foram realizados sobre a administração IT de hidromorfona e nenhum foi controlado. Por ser mais potente que a morfina, possibilita recargas mais espaçadas quando utilizada em bombas de infusão implantáveis (Bennett *et al.*, 2000b). Anderson e Burchiel (1999) utilizaram hidromorfona em quatro doentes que apresentavam efeitos adversos quando utilizavam morfina por via IT e observaram melhora dos efeitos colaterais e manutenção da analgesia. Hildebrand *et al.* (2001) estudaram a estabilidade e a compatibilidade da hidromorfona utilizada em bombas para infusão IT à temperatura corpórea durante período de quatro meses e concluíram que não houve problemas com o seu uso prolongado. Johansen *et al.* (2004) não observaram neurotoxicidade com a aplicação IT de hidromorfona em ovelhas. A buprenorfina é 17 vezes mais potente que a hidromorfona administrada por via IT em animais (Bennett *et al.*, 2000b). Não há estudos randomizados sobre seu uso prolongado por via IT. Hildebrand *et al.* (2003) demonstraram que é estável nas bombas de infusão a 37°C. No presente estudo, a morfina foi trocada por tramadol em 6,3% dos doentes em decorrência dos efeitos colaterais intoleráveis daquela. Não há, entretanto, estudos sobre seu uso prolongado em bombas para infusão IT (Bennett *et al.*, 2000a).

Três (3,8%) doentes associaram clonidina à morfina para melhorar o controle da dor. A clonidina acentua os efeitos dos opióides e dos ALs (Ossipov *et al.*, 1997). Atua pré e principalmente pós-sinapticamente nos

receptores acoplados aos canais de K^+ do CPME resultando em aumento da condutância extracelular do K^+ nos canais internos retificadores de K^+ , supressão do influxo de Ca^{++} via canais de Ca^{++} dependentes de voltagem (diminuição da liberação de neurotransmissores) (Omoigui, 1995) e em estabilização dos neurônios ativando o efluxo de K^+ . A infusão IT de clonidina aumenta a liberação de óxido nítrico na medula espinal (Xu *et al.*, 1997), fenômeno que parece estar relacionado a seu efeito antialodínico (Kawabata *et al.*, 1992; Kamei *et al.*, 1994), que por sua vez, é mediado pela ação da acetil-colina nos receptores muscarínicos e nicotínicos (Pan *et al.*, 1998). As vias rostrocaudais noradrenérgicas que se projetam nas lâminas superficiais do CPME parecem atuar na modulação da nocicepção em situações de inflamação; a administração de agonista α_2 aumenta a analgesia nessas eventualidades (Yaksh e Noueihed *et al.*, 1985; Sullivan *et al.*, 1987). A ação de agonistas α_2 ocorre em seus próprios receptores e não há interação direta com os receptores opióides (Stanfa e Dickenson, 1993). A ação dos agonistas adrenérgicos α_2 parece estar associada à ação dos opióides, uma vez que a infusão IT de antagonistas α_2 reduz o efeito analgésico da morfina em modelos animais, ação não-relacionada aos receptores opióides (Tseng e Tang, 1989), achado corroborado pelo fato de o efeito da clonidina não ser afetado pela tolerância a eles (Teixeira, 2005). Há no CPME um subtipo α e um β de receptor adrenérgico α_2 ; o receptor α_2 - α é responsável pelas propriedades analgésicas da clonidina (Uhle *et al.*, 2000). Há também efeito depressor central e ansiolítico relacionado à ação nos receptores α_2 no loco cerúleo. Dobrydnjov *et al.* (2002) observaram que a administração de

clonidina por via IT é mais eficaz que por via epidural; como é altamente lipossolúvel, exerce efeito analgésico intenso e mais seletivo nesse compartimento; após a administração epidural, é rapidamente transferido para a corrente sanguínea. A sedação observada após o uso de clonidina administrada pela via epidural decorre de sua ação sistêmica; seu pico no sangue arterial ocorre em 10 min e, no venoso, em 30 a 45 min (Uhle *et al.*, 2000). Há correlação entre a concentração do fármaco no LCR e a analgesia (Hassenbusch *et al.*, 2002a). Hassenbusch *et al.* (2002a) utilizaram doses de até 900 µg/dia, embora doses superiores a 350 µg/dia sejam pouco toleradas devido aos efeitos adversos. A neostigmina aumenta a ação da clonidina. Evidenciou-se em animais submetidos à infusão IT ou epidural de clonidina bom efeito antinociceptivo em casos de dor neuropática (Eisenach e Grice, 1988; Eisenach *et al.*, 1989; Eisenach *et al.*, 1996; Pan *et al.*, 1999; Prager, 2002), desacompanhado de neurotoxicidade (Yaksh *et al.*, 1989b; Bennett *et al.*, 2000b). Tamsen e Gordh (1984) foram os primeiros a aplicá-la pela via epidural; fizeram-no em dois doentes com dor neuropática. É medicamento freqüentemente utilizado para analgesia intra e pós-operatória; há poucos estudos sobre seu uso prolongado por via IT. Hassenbusch *et al.* (2002a) observaram que 42% de 31 doentes, ou seja, 25 com dor oncológica e 29 com dor predominantemente neuropática, tratados com infusão IT prolongada isolada de clonidina durante período de seguimento com duração média de 16,7 meses, referiram melhora de mais de 50% da dor. Eisenach *et al.* (1995) realizaram estudo controlado envolvendo 85 doentes com dor oncológica e observaram que a administração epidural de clonidina

proporcionou redução de 56% da dor neuropática e o placebo causou redução de apenas 5%. Seus principais efeitos adversos são hipotensão arterial sintomática, confusão mental, cefaléia, sonolência e letargia. O local da administração é determinante do aparecimento e da magnitude dos efeitos colaterais; a hipotensão arterial é mais intensa após a injeção por via epidural na região torácica rostral que na caudal ou lombar (Hassenbusch *et al.*, 2002a). Akerman *et al.* (1988) administraram hidromorfona associada à clonidina em três doentes e, após seguimento durando 19 a 29 meses, observaram que dois doentes apresentavam melhora superior a 50% da dor segundo a EVA e um doente não apresentou melhora. Rudich *et al.* (2004) avaliaram o resultado da associação de clonidina com hidromorfona e observaram que a mistura é estável a 37°C durante períodos prolongados de tempo. Ackerman *et al.* (2003) trataram 15 doentes com infusão IT de clonidina isoladamente via sistemas implantáveis e concluíram que a droga era eficaz apenas durante períodos curtos de tempo; entretanto, quando a clonidina foi associada a opióide, a eficácia prolongou-se durante mais de 18 meses. A clonidina em solução salina ou associada à morfina a 37°C é estável durante, pelo menos, 90 dias (Hildebrand *et al.*, 2003); o mesmo ocorre quando é associada à bupivacaína ou à morfina ou a ambas (Classen *et al.*, 2004; Rudich *et al.*, 2004).

Um doente foi tratado com baclofeno associado à morfina porque apresentava espasticidade. O baclofeno administrado por via IT é muito eficaz no tratamento da espasticidade. Estudos realizados em animais sugeriram que agonistas do GABA podem reduzir reações nociceptivas

(Wilson e Yaksh, 1978; Hammond e Drower, 1984; Zuniga *et al.*, 2000; Lind *et al.*; 2004), independentemente do efeito na espasticidade e em doses que não interferem na função motora (Yaksh e Reddy, 1981). O baclofeno é eficaz no tratamento da dor principalmente em doentes com neuropatias, condição em que a degeneração neuronal resulta em redução da inibição da liberação de glutamato pelas terminações nervosas ou pelos interneurônios excitatórios (Hwang e Yaksh, 1997); a redução da inibição pode decorrer de menor liberação de GABA (Sawynok, 1987; Herman *et al.*, 1992), fenômeno que pode ser suplantado pela infusão IT de agonistas GABA-B (Zuniga *et al.*, 2000). Existem poucos estudos sobre a infusão IT prolongada no tratamento de doentes com dor não-relacionada à espasticidade ou à lesão de medula espinal. Vatine *et al.* (1989) observaram analgesia substancial durante seis a 39 horas em seis doentes com lombalgia após a infusão IT de 250 µg de baclofeno; adicionalmente um doente apresentou melhora permanente da dor. Zuniga *et al.* (2000) observaram melhora significativa da dor e poucos efeitos adversos em cinco doentes com dor crônica não-oncológica não-relacionada à espasticidade ou à lesão medular tratados com baclofeno. O baclofeno, isoladamente ou associado aos opióides em bombas de infusão a 37°C, não sofre alterações, durante pelo menos 30 dias (Bennett *et al.*, 2000b).

A morfina foi substituída pelo midazolam em um doente com dor miofascial que não tolerava opióides. O midazolam pode ser administrado por via IT para o tratamento da espasticidade e da dor em geral, incluindo a lombalgia. A analgesia depende do aumento da atividade opióide nos

receptores NMDA e, menos intensamente, nos receptores benzodiazepínicos. A administração nos ventrículos encefálicos não induz analgesia; ao contrário, esta atitude abole a hipalgesia e antagoniza o efeito antinociceptivo da morfina em decorrência da ativação dos receptores GABA-A e NMDA. Entretanto, apresenta meia vida curta (inferior a seis horas) e induz sedação relacionada à dose. Borg e Krijnen (1996) administraram prolongadamente midazolam por via IT a quatro doentes e observaram melhora da dor em todos na ausência de efeitos adversos significativos. Rainov *et al.* (2001) não observaram complicações clínicas em 12 doentes com lombalgia ou cialgia crônicas tratados com morfina associada a midazolam administrados por via IT, durante período médio de seguimento durando 24 meses. Tucker *et al.* (2004) acompanharam durante 30 dias 1.100 doentes tratados com injeção IT de 2 mg de midazolam com finalidade de anestesia pós-operatória e não observaram anormalidades clínicas, neurológicas ou urológicas. Entretanto, pode causar neurotoxicidade quando administrado por via IT em animais (Bennett *et al.*, 2000b). Erdine *et al.* (1999) observaram em coelhos tratados com 0,3 mg de midazolam por via IT durante cinco dias, fibrose, morte celular e lesões vasculares na medula espinal à microscopia ótica e fluorescente. Malinovsky *et al.* (1991) confirmaram tais achados oito dias após injeção IT isolada de 0,1 mg/kg de midazolam em nove de 30 coelhos. Svensson *et al.* (1993) observaram alterações na micróglia de ratos tratados. Por outro lado, Schoeffler *et al.* (1991) não observaram alterações histológicas com a administração IT de midazolam. Não existem estudos histológicos ou fisiológicos realizados em seres humanos expostos à administração IT de midazolam.

A lidocaína foi associada à morfina em um (1,3%) doente que apresentava dor mielopática e paraplegia. A lidocaína é AL de duração de ação média amplamente utilizado pelas via epidural e IT em anestésias regionais. Causa neurotoxicidade quando utilizada pela via IT, principalmente quando associada à adrenalina. Sua apresentação pesada, a 5%, desloca-se menos rostralmente no compartimento espinal, porém é mais neurotóxica. Pode ser utilizada em doentes com lesão medular completa permanente (Rogano, 2001). A via epidural é o método de aplicação espinal mais tradicional da bupivacaína. Entretanto, a via subaracnóidea tem se tornado bastante utilizada, pois proporciona melhor eficácia (Nitescu *et al.*, 1990; Wulf *et al.*, 1994; Christen *et al.*, 1996). A bupivacaína infundida por via IT a animais em concentrações muito superiores às utilizadas clinicamente não causa neurotoxicidade. (Evans e Carrie, 1979; Ready *et al.*, 1983; Li *et al.*, 1985). Sjoberg *et al.* (1992) não evidenciaram anormalidades neuropatológicas em doentes com câncer tratados prolongadamente com bupivacaína por via IT. A duração e a qualidade da anestesia regional podem ser magnificadas com a adição de vasoconstritores (adrenalina), agonistas adrenérgicos α_2 (clonidina) ou opióides à solução dos ALs. Há relação entre a concentração plasmática e os efeitos tóxicos da lidocaína e da bupivacaína. A transferência da lidocaína e da bupivacaína do espaço peridural para o plasma e da bupivacaína do espaço subaracnóideo para o plasma é processo bi-exponencial que envolve cinética de primeira ordem com duas meias vidas, a rápida e a lenta, enquanto que, a cinética de transferência da lidocaína do espaço

subaracnóideo para o plasma ocorre por processo monoexponencial de primeira ordem e com meia vida longa (Valle *et al.*, 2001). O acúmulo sistêmico tende a ser rápido para ALs de curta duração (lidocaína) administrados por via epidural, enquanto que o acúmulo localizado tende a ser maior e mais rápido com os ALs de longa duração (bupivacaína, ropivacaína). O metabolismo de eliminação da lidocaína e da bupivacaína é hepático. Foram avaliados os efeitos da associação de bupivacaína com morfina, fentanila, sufentanila, hidromorfona, metadona e meperidina administradas por via IT (Tejwani *et al.*, 1992; Etches *et al.*, 1996; Anderson e Burchiel, 1999). A bupivacaína, assim como outros ALs, exerce ação sinérgica com os opióides; a associação alentece a sensibilização, reduz os efeitos colaterais e melhora a analgesia (Lund *et al.*, 1985; Akerman *et al.*, 1988; Dahl *et al.*, 1992; Etches *et al.*, 1996). A bupivacaína altera a conformação dos receptores opióides e facilita a ligação receptor-opióide em animais (Tejwani *et al.*, 1992). Anderson e Burchiel (1999) trataram 47 doentes com dor crônica não-oncológica com a associação de bupivacaína com morfina ou hidromorfona e observaram melhora superior a 50% segundo a EVA. Onofrio e Yaksh (1990) observaram que a adição de bupivacaína à morfina resultou em melhora significativa da dor em dez (77%) de 13 doentes com dor não-oncológica; a duração média do seguimento foi de 11,3 meses. Não há, entretanto, estudos randomizados, controlados, prospectivos e prolongados sobre o uso de bupivacaína por via IT. Wagemans *et al.* (1997) não observaram anormalidades histopatológicas no tecido nervoso em doentes com câncer tratados com associação de

morfina com bupivacaína administrada pela via IT. Perren *et al.* (2004), entretanto, descreveram um caso de lesão medular após a infusão IT da mistura de bupivacaína com clonidina. A absorção sistêmica da bupivacaína administrada pela via IT não é afetada pela idade, sexo ou doença coexistente (Burm *et al.*, 1987; Veering *et al.*, 1992). Não ocorreu alteração da estabilidade da bupivacaína isolada ou associadamente à morfina na temperatura corpórea durante três meses (Krames e Lanning, 1993).

Finalmente, a morfina foi substituída pela associação bupivacaína-clonidina em um doente com dor neuropática que não tolerava opióides. A intolerância a uma droga não significa intolerância a todos os opióides. Não existe padrão definido sobre associações de fármacos para infusão espinal prolongada ou trabalhos que comparem a efetividade das diversas associações (Anderson e Burchiel, 1999). Para concluir-se que um doente é irresponsivo aos opióides deve-se tentar aplicar as diversas drogas disponíveis e as possíveis vias de administração (Portenoy, 1996). A seleção das drogas utilizadas no presente estudo foi similar ao proposto por Hassenbusch *et al.* (2004) que organizaram algoritmo para o uso de drogas por via intraespinal. Dahm *et al.* (1998) realizaram inquérito retrospectivo envolvendo 413 médicos e 13.342 doentes tratados da dor com sistemas implantáveis. Observaram que a morfina foi utilizada unicamente por 62% dos doentes, que a hidromorfona foi a principal alternativa à morfina e que a bupivacaína foi o AL mais freqüentemente combinado à morfina ou à hidromorfona.

Ocorreram efeitos adversos mais freqüentes e marcantes durante a primeira semana de tratamento nos doentes envolvidos na presente

casuística; estes se tornaram mínimos e não comprometeram a evolução dos casos, conforme demonstrado na Tabela 19. Esses achados assemelham-se aos de outros estudos (Coombs *et al.*, 1982; Krames e Lanning, 1993; Whitehurst *et al.*, 1993; Chambers e MacSullivan, 1994; Kanoff, 1994; Angel *et al.*, 1998).

Apenas três doentes incluídos na presente casuística apresentaram comportamento compulsivo pelo uso da morfina, achado compatível com as observações recentemente publicadas sobre o uso de opióides utilizados por VO (Portenoy *et al.*, 1990); dois deles, embora houvessem sido submetidos previamente à avaliação psíquica haviam omitido histórico prévio de abuso de álcool e cocaína, respectivamente. Há poucos relatos sobre dependência psíquica em doentes tratados com infusão IT de opióides. O uso de opióides para tratar dor crônica não-oncológica é razão de discussões há muitas décadas. Rayport (1954) relatou que, Kolb, em 1925, avaliou a personalidade de dependentes de morfina; observou que 9% desses indivíduos apresentavam personalidades normais, mas tornaram-se adictos após utilizar opióides prescritos por médicos. Em outros estudos, os resultados foram similares (²²Pescor *et al.*, 1939 *apud* Rayport, 1954; ²³Felix, *et al.* 1944 *apud* Rayport, 1954). Rayport, em 1954, avaliou doentes atendidos em hospital para tratamento de dependentes de opióides e verificou que aqueles que usavam opióides prescritos legalmente para o tratamento da dor decorrente de doenças autolimitadas permaneciam

²² Pescor MJ. *The kolb classification of drug addicts*. Pub Health Rep. supp. 155, United States Public health Service, Division of Sanitary Reports and Statistics, 1939.

²³ Felix RH. Appraisal of personality types of the addict. *Am J Psychiat.* 1944; 100:462.

usando opióides apesar da melhora da dor e que, doentes com síndromes dolorosas crônicas, mantiveram-se bem sem necessitarem deles após a retirada e desaconselhou o seu uso nesses casos. Entretanto, esse estudo apresentava problemas metodológicos; foram avaliados dependentes, muitos dos quais voluntários, e não toda a população de usuários de opióides; muitos doentes eram ex-alcoólicos que passaram a receber opióides para tratar a síndrome de retirada etílica. Esta publicação agravou o receio já existente sobre o uso de opióides para tratar dor crônica não-oncológica durante algumas décadas. Embora nos relatos iniciais (Pescor *et al.*, 1939 *apud* Rayport, 1954; Felix *et al.*, 1944; *apud* Rayport, 1954;²⁴Vogel *et al.*, 1948 *apud* Rayport, 1954), desaconselhasse-se o uso de opióides para tratar dor crônica não-oncológica devido à possibilidade da instalação de dependência física e ou de adição, outras constatações que contradisseram essas recomendações. Observou-se que a ocorrência de adição era próxima a zero em hospitais onde utilizava-se freqüentemente opióides para tratar dor resultante de queimadura (Porter e Jick, 1980; Perry e Heidrich, 1982), que a ocorrência de adictos na população de doentes com câncer era mínima (Chapman e Hill, 1989), que fatores situacionais poderiam predispor o indivíduo à adição, pois veteranos que se tornaram adictos durante a guerra do Vietnã apresentaram baixos índices de recidiva após retornarem a seus domicílios (Portenoy *et al.*, 1990) e que doentes idosos apresentavam menos risco de adição (Marquez e Souza, 2003). Torna-se, portanto, mais

²⁴ Vogel VH, Isbell H, Chapman KW. Present status of narcotic addiction, with particular reference to medical indications and comparative addiction liability of newer and older analgesic drugs. *JAMA*. 1948; 138:1019.

importante identificar comportamentos compulsivos e mal-adaptativos que identificar a real necessidade dos doentes quanto à necessidade de tratamento com opióides (Sees e Clark, 1993). É possível que alguns doentes apresentem características de personalidade que os predisponham à adição, pois há elevada ocorrência de doenças psiquiátricas nas populações de dependentes psíquicos (Hill, 1990). Os dependentes podem responder fisiologicamente de modo diferente aos opióides, pois reagem com euforia na ausência de dor enquanto que indivíduos normais apresentam disforia (Jarvik *et al.*, 1981; Kaiko *et al.*, 1982). A adição, portanto, resulta da interação entre as propriedades de uma droga e fatores predisponentes fisiológicos, sociais e psicológicos que são presumivelmente incomuns em doentes com dor crônica. Portanto, cuidados especiais devem ser adotados quando se administram opióides para tratar doentes com dor não-oncológica. Quando há histórico de psicopatologia, adição a drogas, dor idiopática ou quadro clínico não-compátível com a situação da doença e ou dos exames complementares a prescrição deve ser mais criteriosa.

A dose de morfina utilizada para infusão IT no presente estudo estabilizou-se ao longo do tempo, o que demonstra que a tolerância aos opióides é incomum e que não há contra-indicação para seu uso em bombas para tratar doentes com dor crônica não-decorrente de câncer. A dose média diária de morfina utilizada ao final de 24 meses foi 3,0 mg/dia, similar, portanto, à observada em outros estudos (Penn e Paice, 1987; Paice *et al.*, 1996a; Anderson e Burchiel, 1999); as doses elevaram-se no início do tratamento e estabilizam-se após o sexto mês de acompanhamento. Yash e Onofrio (1987) entrevistaram por via postal 19 médicos que trataram 163 doentes com dor decorrente de câncer com infusão prolongada de opióides nos

compartimentos espinal ou ventricular; a dosagem média da morfina foi de 4 mg/dia durante a primeira semana e de 17 mg/dia na 12ª semana. Schultheiss *et al.* (1992) trataram 41 doentes com dor decorrente de câncer com infusão em bolo de morfina administrada nos compartimentos IT ou ventricular via bombas de acionamento digital; a dosagem média inicial havia sido de 8,5 mg/dia em casos de infusão IT e de 0,2 mg/dia em casos de infusão intraventricular; apenas sete dos 26 doentes que sobreviveram durante mais que 12 semanas necessitaram modificar a dose original. Anderson e Burchiel (1999) utilizaram vários opióides e, baseando-se em tabela de eqüianalgesia, concluíram que a dose média equivalente de morfina foi de 14,59 mg/dia ao final do acompanhamento. Winkelmuller (1996) utilizou ao final do acompanhamento 4,9 mg/dia, em média, de morfina. Tolerância é definida como necessidade de aumento progressivo da dose para manutenção do mesmo efeito. A tolerância não é de ocorrência obrigatória no tratamento com opióides, pois muitos doentes mantêm as doses estáveis ou até as diminuem após o uso prolongado (Wallace e Yaksh, 2000). Segundo Brescia *et al.* (1992), em 5% dos doentes há necessidade de aumento de mais de 10% da dose de opióides utilizados por VO, em 81%, a dose mantém-se estável e, em 14%, os opióides podem ser descontinuados. A tolerância parece ser inversamente proporcional à potência do opióide (Stevens e Yaksh, 1989). A possibilidade de tolerância é menor quando se utiliza a via IT do que as demais vias, uma vez que não há aumento do metabolismo ou do clareamento dos opióides. Entretanto, estudos sobre os efeitos dos opióides administrados por via IT realizados em ratos, gatos e primatas revelaram que ocorre tolerância também quando a via IT é utilizada e que esta depende da duração do tratamento e da dose da

droga e é reversível quando o tratamento é interrompido prolongadamente (Yaksh *et al.*, 1997). O mecanismo postulado para tolerância a medicamentos infundidos por via IT relaciona-se à diminuição do número de receptores; a ocupação do receptor opióide pode fosforilar os receptores NMDA e o aumento da fosforilação pode fosforilar o próprio receptor opióide, inativando-o (Mao *et al.*, 1995). É possível, portanto, que a infusão de antagonistas NMDA possa diminuir tolerância aos opióides (Dunbar e Yaksh, 1997) e que a tolerância possa ser evitada com interrupções programadas da administração de opióides. Os achados do presente estudo também concordam com os de trabalhos recentes que demonstraram que ocorre, ao longo do tempo, estabilização da dose dos opióides utilizados prolongadamente por (Twycross, 1974; Ventafridda *et al.*, 1987a e 1987b; Takeda, 1986; Vijayaram *et al.*, 1989; Portenoy *et al.*, 1990; Schug *et al.*, 1990), ou via espinal (Onofrio *et al.*, 1981; Coombs *et al.*, 1982; Harbaugh *et al.*, 1982; Penn *et al.*, 1984; Spaziente *et al.*, 1985; Krames *et al.*, 1985; Wang, 1985; Shetter *et al.*, 1986; Brazenor, 1987; Penn e Paice, 1987; Hassenbusch *et al.*, 1995) VO para tratar a dor.

A responsividade aos opióides é conceituada como situação em que se induz aumento progressivo da dose administrada de opióides até ocorrência de analgesia satisfatória ou instalação de efeitos indesejáveis intoleráveis e não administráveis (Portenoy *et al.*, 1990). Há fatores relacionados aos doentes, à natureza da dor e às características de cada droga opióide que influenciam a responsividade. Anormalidades do encéfalo (*delirium*, demência), pulmão, fígado e rins podem predispor à ocorrência de efeitos

adversos dos opióides. A idade também é fator importante (Kaiko *et al.*, 1982), pois idosos são mais sensíveis devido à redução das funções hepática e renal das proteínas plasmáticas do que resulta aumento da concentração de drogas livres; como a função pulmonar altera-se, há aumento de predisposição para a ocorrência de insuficiência respiratória (Bonica, 1993; Marquez e Souza, 2003). O estresse psicológico que alguns doentes podem apresentar, especialmente aqueles com câncer pode interferir na responsividade; não é incomum ocorrer melhor analgesia com menos droga quando os doentes são submetidos a intervenções psicoterápicas e tratamento prévio ou concomitante com drogas psicotrópicas. A exposição prévia a opióides pode constituir fator de piora da responsividade. Convém lembrar que não há dose teto para muitos opióides; doentes habituados aos opióides podem tolerar incrementos maiores das doses até a indução de analgesia ou ocorrência de efeitos adversos intoleráveis e não administráveis (Portenoy *et al.*, 1990). Parece haver predisposição genética para a resposta aos opióides; em animais, a responsividade pode associar-se à densidade dos receptores opióides (Yoburn *et al.*, 1989). Há controvérsias sobre o fato de a dor neuropática ser menos freqüentemente controlada com opióides. Enquanto a maioria dos autores acredita ser pequena ou mesmo nula a responsividade aos opióides em doentes com dor neuropática (Arner e Meyerson, 1988a e 1988b; Davies *et al.*, 1991; Fields 1988), alguns outros (Portenoy *et al.*, 1990; Hassenbusch *et al.*, 1995) observaram que a dose deve ser aumentada para se alcançar os mesmos resultados observados em doentes com dor nociceptiva. Quando são utilizadas doses maiores por via sistêmica, alguns

doentes apresentam analgesia satisfatória e poucos efeitos adversos, alguns, analgesia e efeitos adversos significativos e outros, não apresentam analgesia satisfatória (Jadad *et al.*, 1992). O uso IT de opióides pode constituir avanço significativo para a analgesia e causar menos efeitos adversos nos doentes que não melhoraram com o uso da via sistêmica. A nociceptina não interage com os receptores pré-sinápticos, mas pode exercer função analgésica significativa em doentes com dor neuropática. Vaughan e Christie (1996) observaram melhora da antinocicepção e Hao *et al.* (1998) melhora da alodínea, após a infusão IT de nociceptina. Ocorre mais inibição dos estímulos nociceptivos quando a via IT é utilizada do que a via sistêmica, de acordo com estudos eletrofisiológicos (Suzuki *et al.*, 1999) e comportamentais (Wegert *et al.*, 1997) realizados em modelos animais de dor neuropática.

No presente estudo, observou-se que houve necessidade de doses mais elevadas de morfina para tratar doentes com dor neuropática. Embora essa diferença não tenha alcançado valor estatisticamente significante na primeira semana ($p=0,5963$), primeiro mês ($p=0,3950$), seis ($p=0,1593$), 12 ($p=0,4352$), 18 ($p=0,3108$) e 24 meses ($p=0,6722$), corrobora o conceito de que o tratamento da dor neuropática implica na necessidade de doses maiores que aquelas necessárias para tratar a dor nociceptiva. Hassenbusch *et al.* (1995) utilizaram doses que variaram de 12 a 50 mg/dia de morfina (média 24 mg/dia) para tratar doentes com dor neuropática. Krames e Lanning (1993), entretanto, observaram que não houve necessidade de dose maior para proporcionar analgesia em doentes com dor neuropática; utilizaram 9,4 mg/dia de morfina em casos de dor neuropática e 11,1 mg/dia, em casos

de dor nociceptiva. Winkelmuller (1996) utilizou 5,47 mg/dia de morfina, em média, para tratar dor nociceptiva, 3,48 mg/dia para tratar dor neuropática (exceto a dor por desaferentação) e 5,18 mg/dia para tratar a dor neuropática por desaferentação. A lesão dos nervos periféricos resulta em redução de cerca de 70% dos receptores μ na região pré-sináptica das fibras C no CPME (Besse *et al.*, 1990). Estudos eletrofisiológicos e comportamentais revelaram que há necessidade de doses mais elevadas de morfina para indução de analgesia em casos de secção das raízes sensitivas (Lombard e Besson, 1989; Xu *et al.*, 1993), pois, nesses casos, há necessidade da sua ação pós-sináptica, ou seja, na membrana onde existem menos receptores opióides. Além disso, em situações neuropatias periféricas, ocorre substancial aumento da liberação de CCK no CPME pelas fibras C degeneradas (Stanfa e Dickenson, 1994; Nichols *et al.*, 1995), resultando em redução da ação dos peptídeos endógenos e da morfina na medula espinal e núcleos supra-espinais. A infusão IT de morfina em doses elevadas pode suplantar a inibição da CCK às custas de menos efeitos colaterais do que a via sistêmica (Portenoy *et al.*, 1990). A infusão IT de antagonistas da CCK ou anticorpos anti-CCK aumenta os efeitos analgésicos da morfina e reduzem a tolerância (Baber *et al.*, 1989; Xu *et al.*, 1993). Ocorre brotamento anômalo das fibras A β nas lâminas superficiais (I e II) do CPME quando há degeneração das fibras C. Desse modo, as fibras A β passam a transmitir estímulos para neurônios nociceptivos, pervertendo o processamento das informações sensitivas, fenômeno atestado por estudos eletrofisiológicos que revelaram que as respostas de

elevado limiar e a latência observadas rotineiramente nas lâminas superficiais do CPME são substituídas por reações de latência curta e de baixo limiar. Como as fibras aferentes mais calibrosas não apresentam receptores opióides, ocorre redução da eficácia dos opióides em casos de dor neuropática (Dickenson e Suzuki, 1999).

Inflamação altera a ação opióide e aumenta as reações frente à dor (Hylden *et al.*, 1991; Stanfa *et al.*, 1992). O aumento da resposta é mais relacionado ao receptor μ do que aos receptores δ e κ (Hylden *et al.*, 1991). Há também aumento do RNAm precursor de ORL1 e aumento da resposta analgésica à nociceptina (Henderson e McKnight, 1997; Taylor e Dickenson, 1998; Dickenson e Suzuki, 1999). A CCK exerce importante papel na modulação da ação dos opióides no CPME e em outras regiões do SNC (Stanfa *et al.*, 1992); é conhecida como peptídeo “anti-opiíde” (Faris *et al.*, 1983) e mobiliza o Ca^{++} das reservas intracelulares contrapondo-se à supressão do influxo celular de Ca^{++} decorrente da ativação dos receptores opióides (Wang *et al.*, 1992), altera a ligação opiíde-receptor por interação alostérica (Wang e Han, 1990) e contrapõe-se mais à analgesia proporcionada pelos agonistas μ do que pelos agonistas δ e κ (Magnuson *et al.*, 1990; Wang e Han, 1990). Pode também haver aumento dos níveis de noradrenalina em situações de inflamação (Weil-Fugazza *et al.*, 1986). Os receptores NMDA a que se liga o aminoácido excitatório glutamato, normalmente mantêm-se inativos. Sob estimulação intensa ou prolongada são ativados e desencadeiam o fenômeno do “wind up” que prolonga e acentua a despolarização e a atividade neuronal espontânea (Teixeira, 2003). O

fenômeno de “*wind up*” constitui a fase inicial dos processos que geram a sensibilização nos neurônios do SNC tanto em casos de dor neuropática quanto de dor nociceptiva (Teixeira, 2003). Há menos possibilidade de a morfina controlar a hiperatividade dos neurônios de segunda ordem após a ativação dos receptores NMDA pelos aminoácidos excitatórios envolvidos na sensibilização neuronal, a não ser quando é empregada em doses elevadas (Dickenson e Suzuki, 1999). Os antagonistas NMDA podem restabelecer o efeito da analgesia da morfina mesmo em doses menores (Yamamoto e Yaksh, 1992).

Na presente casuística foram realizadas 45 revisões do sistema implantado. As revisões foram indicadas para solucionar problemas mecânicos incluindo o inadequado posicionamento ou deslocamento do cateter espinal em 32 (71,0%) ocasiões e foram devidas à infecção do sistema implantado em 13 (28,8%); dois (4,0%) doentes apresentaram meningite bacteriana. O número de revisões a que foram submetidos os doentes em decorrência de problemas mecânicos dos equipamentos implantados coincidiu com o observado em outros trabalhos (Coombs *et al.*, 1982; Krames e Lanning, 1993; Whitehurst *et al.*, 1993; Chambers e MacSullivan, 1994; Kanoff, 1994; Angel *et al.*, 1998). Kamran e Wright (2001) realizaram estudo multicêntrico envolvendo 97 doentes e analisaram as complicações dos sistemas implantáveis para infusão IT de fármacos; seis (6,2%) doentes apresentaram infecção do sistema, um (1%), meningite bacteriana e seis (6,2%), problemas mecânicos. Houve mais infecções nos doentes incluídos na presente casuística que em outros estudos. Cumpre

lembrar, entretanto, que os doentes avaliados na presente casuística foram acompanhados durante períodos mais prolongados de tempo que os incluídos nos demais estudos. Por outro lado, a concentração máxima de morfina foi de 10 mg/ml o que contrasta com alguns estudos, em que as concentrações alcançaram até 50 mg/ml (Hassenbusch *et al.*, 1995; Winkelmueller, 1996; Anderson e Burchiel, 1999); concentrações aumentadas implicam em menor número de aplicações do que resulta menor exposição do sistema implantado à contaminação. Infecções ocorridas em sistemas implantáveis para infusão de fármacos não significam necessariamente que o dispositivo deva ser removido; Boviatsis *et al.* (2004) trataram três doentes com antibióticos e preservaram o sistema implantado. North *et al.* (1991) observaram ocorrência de granuloma subaracnóideo e paraplegia devidos à compressão da medula espinal em um doente tratado com dose elevada de morfina administrada por via IT. Cabbell *et al.* (1998) também descreveram ocorrência de granuloma subaracnóideo em três doentes que receberam doses elevadas de morfina por via IT. Peng *et al.* (2004) descreveram um caso de paraplegia decorrente de granuloma comprovado por exame anátomo-patológico. Langsam (1999) observou granuloma em um doente que necessitou administração de dose crescente de morfina no compartimento IT e concluiu que, possivelmente, foi a organização do granuloma que induziu a necessidade de doses mais elevadas, mas não que o aumento da concentração da morfina o acarretou. Yaksh *et al.* (2002), entretanto, realizaram estudo experimental e observaram que a formação de granulomas foi mais comum naqueles animais que receberam

concentrações ou doses mais elevadas de morfina. Coffey e Burchiel (2002) revisaram trabalhos envolvendo 41 doentes tratados com infusão IT de morfina ou outros fármacos e que desenvolveram granulomas espinais; concluíram que os granulomas ocorreram geralmente no compartimento espinal torácico em doentes que receberam doses elevadas de morfina, mas não de baclofeno. Hussembush *et al.* (2002b) recomendaram a utilização de cateter posicionado rostralmente ao cone medular apenas em doentes que realmente o necessitava e o uso das menores concentrações possíveis de morfina para evitar a ocorrência de compressão medular por granulomas. No presente estudo, não se identificaram doentes com granuloma, embora na maioria deles não se tenha realizado investigação da coluna vertebral com métodos de imagem. É possível que a baixa concentração de morfina utilizada tenha contribuído para esse achado. Em cinco de 13 doentes tratados com infusão IT de morfina por Aldrete e Couto da Silva (2000), instalou-se edema nos MMII; a magnitude do edema foi incapacitante em alguns doentes, principalmente naqueles que apresentavam estase venosa antes do implante. Na presente casuística, não se identificou edema significativo nos MMII nos doentes tratados.

O custo inicial elevado dos sistemas implantáveis para infusão IT ainda constitui obstáculo para seu uso em larga escala, especialmente em regiões menos favorecidas economicamente. A avaliação do custo-benefício do método é quase impossível em nosso meio, devido às freqüentes variações nas políticas cambiais, monetárias e de saúde que impedem estudos econômicos apropriados. Entretanto, cumpre salientar, que há

tendência de o custo inicial diluir-se com o passar do tempo, devido à menor necessidade de fármacos utilizados por via sistêmica e à melhora da qualidade de vida. Kumar *et al.* (2002) avaliaram os gastos ocorridos durante cinco anos com 67 doentes com síndrome dolorosa pós-laminectomia, atendidos no sistema público de saúde do Canadá; 23 haviam sido submetidos a implante de bombas para infusão de analgésicos via espinal e 44, não. No grupo submetido a implante, o custo, incluindo o gasto inicial do sistema implantável, foi 33% inferior ao do grupo sem implante.

O presente estudo não encerra o questionamento sobre vários tópicos relacionados à infusão prolongada IT de fármacos com finalidade analgésica. Outras drogas devem ser testadas e mesmo, as já conhecidas, como a ziconotida, a neostigmina, o droperidol, os AAINes, a cetamina e a ropivacaína, necessitam ser melhor avaliadas. Avaliações psíquicas como estimativa do resultado do tratamento com implante de dispositivos de infusão IT podem contribuir para melhor selecionar os candidatos ao procedimento. A análise dos custos e da viabilidade financeira em longo prazo ainda inexiste em nosso meio. A utilização de drogas mais concentradas pode, aparentemente, possibilitar menor necessidade de recargas e desse modo, reduzir a ocorrência de infecções.

7. CONCLUSÕES

1) A infusão crônica de opióides no compartimento espinal para tratamento de doentes com dor rebelde não-decorrente de câncer resultou em melhora significativa da intensidade da dor segundo a escala visual analógica e das dimensões do questionário de dor McGill assim como da qualidade de vida de doentes com dor tipo nociceptiva, como neuropática ou mista.

2) Ocorreu melhora estatisticamente significativa da dor nos casos de síndrome dolorosa pós-laminectomia, síndrome fibromiálgica, síndrome complexa de dor regional, dor mielopática e neuropatia periférica.

3) Ocorreu melhora sem significado estatístico em doentes com síndrome dolorosa miofascial e neuralgia pós-herpética.

4) Ocorreu redução de necessidade do uso de fármacos utilizados com finalidade analgésica por via sistêmica.

5) Não ocorreu correlação significativa entre a melhora da intensidade da dor e a localização da extremidade do cateter no compartimento subaracnóideo ou o modo de liberação de fármacos.

6) A infusão de substância placebo determinou recorrência significativa da dor.

8. ANEXOS

Anexo A - Aprovação da Comissão de Ética

DIRETORIA CLÍNICA

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa**APROVAÇÃO**

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 08.10.03, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº 351/03, intitulado: "Infusão crônica de opióide intratecal no tratamento da dor crônica não decorrente de câncer" apresentado pelo Departamento de NEUROLOGIA, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Pesquisador(a) Responsável: PROF. DR. MANOEL JACOBSEN
TEIXEIRA

Pesquisador(a) Executante: DR. NILTON ALVES LARA JÚNIOR

CAPPesq, 08 de Outubro de 2003.

PROF. DR. CLAUDIO LEONE
Vice-Presidente da Comissão de Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa

OBSERVAÇÃO: Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e finais sobre o projeto (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 193, de 10.10.1996, inciso III, item "c").

Anexo B - Dados de identificação, etiologias e nosologias dos doentes submetidos à implante de cateter exteriorizado

Registro	Nome	Nosologia	Etiologia
2001073-J	MCP	FIBRO	NO
2486148-H	BSF	FIBRO	NO
3157244-A	MSOP	SPL	M
2877879-I	CSS	FIBRO	NO
2486148-H	BSF	FIBRO	NO
3128915-E	SF	SPL	M
2719448-B	ASRR	MIELO	N
3137848-G	CS	FIBRO	NO
3043273-D	MCS	MIELO	N
4074737-E	DLO	SPL	M
2968751-J	MAF	SCDR	N
3029878-A	PLM	MIELO	N
3186789-F	SSB	SPL	NO
4072902-J	SLF	MIELO	N
4069195-E	LCG	MIELO	N
4076898-E	SMR	MIELO	N
4031593-E	ESR	MIELO	N
2045507-G	AO	PLE	N
5193493-C	NRC	MIELO	N
2576985-J	MDSF	MIELO	N
3182013-D	MHBB	SCDR	N
3170669-H	SMAC	NP	N
2045507-G	AO	PLE	N
2399850-D	MLS	SDM	NO
5193493-C	NRC	MIELO	N
2574112-J	RAM	MIELO	N
7017143-E	OF	FIBRO	NO
3178252-E	CEF	MIELO	N
2168095-A	EFS	SDM	NO
3210637-D	WBS	SDM	NO
3141819-F	OAVR	MIELO	N
3234924-J	OBS	SPL	M
3144350-H	AO	SPL	M
3242787-A	AVS	SCDR	N
2502600-C	ZCF	NPH	N
3258990-E	AA	SPL	M
3226784-G	MVR	SPL	M
3233928-K	ACBS	SPL	M
3243326-I	ANP	FIBRO	NO
3265890-G	DGS	SPL	M
4079666-I	HFJ	FIBRO	NO
3270461-F	FMS	MIELO	N
3203530-F	CRBS	SDM	NO
3278498-E	AASC	PLE	N

Continua

Continuação

Registro	Nome	Nosologia	Etiologia
3266907-G	JJS	SPL	M
3266901-B	AFA	SPL	M
3249398-K	MSS	SPL	M
2652342-H	MDMJF	SDM	NO
3262781-F	AGO	MIELO	N
2869892-F	ADM	SPL	M
3187559-G	AMFS	NPH	N
4052842-C	MDC	SPL	M
3267038-F	RD	SPL	M
3252394-K	JGS	PLE	N
3293079-G	ORN	SCDR	N
3164253-H	JSR	SCDR	N
2567423-G	FCL	MIELO	N
3258243-A	VP	SPL	M
2168095-A	EFS	MIELO	N
2350314-F	VVR	MIELO	N
3295300-C	AAC	SPL	M
3275015-H	ERS	MIELO	N
3263454-H	NMB	SPL	M
3307647-I	MIC	SPL	M
3307685-J	JN	SDM	NO
3270281-H	SK	SPL	M
3292307-K	AAR	MIELO	N
3327177-H	GOB	MIELO	N
2985257-E	OHP	MIELO	N
2515345-J	LSFN	NP	N
7005084-A	DL	PLE	N
3192542-C	ACM	NPH	N
3121482-I	LPS	NPH	N
3193345-C	SEM	MIELO	N
3335575-I	VMR	SCDR	N
7018737-H	SM	FIBRO	NO
7023956-C	SFG	MIELO	N
3168756-I	RCBO	NPH	N
3177437-C	RCRC	NP	N
3333810-H	VG	PLE	N
5206330-E	LABS	MIELO	N
3341692-E	MR	MIELO	N
3351764-B	ADS	FIBRO	NO
3351477-H	SI	PLE	N
3355293-E	NAJS	FIBRO	NO
3243326-I	ANP	SPL	M
3357734-C	AAZ	NP	N
3350735-I	CR	NP	N
3331731-D	LCCS	SCDR	N
3251322-F	JR	NP	N
3032517-F	MFS	SDM	NO
3285393-A	DN	SCDR	N
4036901-D	DCV	PLE	N

Continua

Continuação

Registro	Nome	Nosologia	Etiologia
2921288-G	TDBGM	FIBRO	NO
3089216-I	CRO	SDM	NO
2755549-D	FB	SDM	NO
4205005-A	NM	PLE	N
2677432-C	RSS	SPL	M
2143309-E	MPCC	PLE	N
9373523-H	AHO	NP	N
3372674-H	MCG	SCDR	N
3311910-D	ABP	PLE	N
2318795-K	ESS	NP	N
3363448-K	EFC	NP	N
6066237-E	FAM	SDM	NO
3174222-A	CPA	SPL	M
3969669-F	MBSS	SPL	M
2175671-G	VLSP	FIBRO	NO
2739219-F	AMP	MIELO	N
SC-851878	IFL	NPH	N
3267100-H	AJA	FIBRO	NO
H9-727990	LR	SCDR	N
3265861-D	TCGEP	SDM	NO
3268750-H	IMS	SCDR	N
HR-096850	JEG	SPL	M
3398817-C	CMFS	SCDR	N
40108941	YN	FIBRO	NO
HR-177827	DAO	MIELO	N
H9-334316	JMI	SPL	M
HSC-1565177	JRP	NP	N
77061632-R	ESM	SDM	NO
3246888-Q	ARS	MIELO	N
HR-150845	ARV	SPL	M
3194543-C	AP	SCDR	N
3310070-E	BA	MIELO	N
3307711-I	CMF	FIBRO	NO
2993324-F	DES	SDM	NO
3210002-I	EMV	FIBRO	NO
3192131-A	CAA	MIELO	N
6033782	EMC	NP	N
H9-712715	ES	SDM	NO
HR-150947	IT	SPL	M
4047061-K	GSS	MIELO	N
13437459-I	JJR	SPL	M
44204138-A	IMMP	NP	N
2913946-K	JS	MIELO	M
HSC-1432371	JRT	NP	N
4079831-D	JCA	SPL	M
3317080-K	JANC	PLE	N
2281808-I	JMS	MIELO	N
H9-259298	JPC	SPL	M
2947544-B	LAPG	MIELO	N

Continua

Conclusão

Registro	Nome	Nosologia	Etiologia
H9-730057	LFSR	NP	N
22144502	MAIO	SPL	M
3331731-D	LCC	SCDR	N
13594038-D	MASB	FIBRO	NO
13437459-I	MAPA	SPL	M
H9-663958	RM	SPL	M
3290857-H	RF	SCDR	NO
3362883-J	RDB	MIELO	N
7036982-I	SSZX	SDM	NO
2768120-C	SC	MIELO	M
4068184-C	SB	MIELO	M
3353084-C	SSP	NP	N
13574494-H	SN	SPL	M
3296171-F	SEM	FIBRO	NO
3294251-G	SSS	PLE	N
3081090-F	UCR	NP	N
3327681-B	VSQ	MIELO	N
2878065-J	VDP	MIELO	N
23465450-1	MSO	MIELO	N
3105633-G	SEM	SDM	NO
44104791-F	TMC	MIELO	N
13435063-E	CKP	SCDR	N
2392238-F	DD	SPL	M
7009862-A	LAS	SPL	M
3197911-E	ICOG	SDM	NO

Fibro = fibromialgia

M = mista

MIE = mielopatia

N = neuropática

NO = nociceptiva

NP = neuropatia periférica

NPH = neuralgia pós-herpética

SCDR = síndrome complexa de dor regional

SM = síndrome miofascial

SPL = síndrome dolorosa pós-laminectomia

Anexo C - Termo de consentimento livre e esclarecido

Anexo I

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
(Instruções para preenchimento no verso)

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE :.....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M ? F ?
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE
CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
DOCUMENTO DE IDENTIDADE : SEXO: M ? F ?
DATA NASCIMENTO.:/...../.....
ENDEREÇO: Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE:
CEP: TELEFONE: DDD (.....)

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: **Infusão Crônica De Opióides Intratecal No Tratamento Da Dor Crônica Não Decorrente Do Câncer.**

2. PESQUISADOR: **Nilton Alves Lara Júnior.**
CARGO/FUNÇÃO: Pós Graduando. INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº **77004.**

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO ?	RISCO MÍNIMO ?	RISCO MÉDIO ?
RISCO BAIXO X?	RISCO MAIOR ?	

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : A duração prevista é de 18 meses.

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA CONSIGNANDO:

1. justificativa e os objetivos da pesquisa

O senhor (a) foi acompanhado no Grupo de Dor do Hospital das Clínicas e foi submetido a diversos tratamentos para dor, tais como fisioterapia, terapia ocupacional, psicoterapia, medicamentos analgésicos, acupuntura entre outros. Como esses tratamentos não foram satisfatórios para controlar sua dor, decidiu-se pelo tratamento com a infusão de opióides na espinha para ajudá-lo no controle dos sintomas e melhor suas atividades.

O uso de bomba de morfina é eficaz no tratamento da dor em doentes com câncer e da dor não relacionada ao câncer. A morfina ou derivados infundidos na espinha atuam de modo mais eficaz, com doses inferiores às administradas por boca (cerca de 100 vezes) e com menor possibilidade da ocorrência de efeitos colaterais. Será utilizado um sistema que injeta menos morfina, para melhorar a dor com menos efeitos colaterais.

2. procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais.

O implante da bomba é realizado em duas fases:

Inicialmente implanta-se um cateter provisório na coluna. Ele é exteriorizado pela pele e serve como teste. É um sistema e serve para verificar se o senhor(a) se adapta ao método. O procedimento dura cerca de 20 minutos e é realizado sob anestesia local e não exige repouso. O senhor irá para casa com o cateter onde fará auto injeção do medicamento (morfina) conforme orientação que lhe será dada. O senhor deverá observar ocorrência de efeitos colaterais e dor para juntos decidir-se pelo implante ou não do sistema definitivo.

Caso seja beneficiado o senhor(a) será submetido(a) a implante de um aparelho que injetará opióide (morfina) no canal da espinha. O aparelho chama-se bomba de morfina. Para implantar a bomba há necessidade de realizar procedimento que dura aproximadamente 1 hora sob anestesia geral. A "bomba de morfina" deve ser recarregada periodicamente. O procedimento de recarregar a bomba é realizado a cada 2 a 8 semanas dependendo do consumo diário. Para recarregar a bomba será realizada punção (picada) com agulha na pele que a cobre onde se injetará o medicamento. Esse procedimento dura por cerca de 10 minutos.

Periodicamente a bomba será submetida a "limpeza" com administração de soro fisiológico em vez da morfina. Essa limpeza será semestral e o senhor receberá os medicamentos por via oral durante o período que essa fase estiver sendo realizada.

O tratamento com bomba de morfina é por tempo indeterminado, porém o estudo será por pelo menos 18 meses. Isto não significa que o senhor ficará desassistido após o final do estudo, será mantida a mesma assistência após.

Informações sobre seu desempenho e ocorrência de dor serão colhidas ao longo do tratamento.

3. desconfortos e riscos esperados

a) Riscos da colocação do cateter:

Os riscos da colocação do cateter peridural são mínimos uma vez que a anestesia é local. O senhor(a) poderá sentir dor no local ou alguma reação alérgica ao anestésico local.

b) Riscos do implante da "bomba de morfina":

Os riscos são os de uma cirurgia de pequeno porte sob anestesia geral. Embora raros, podem acontecer casos de reação anafilática aos medicamentos, problemas cardíacos e respiratórios, assim como em quaisquer outros procedimentos sob anestésias gerais.

O aparelho que fica implantado em seu corpo pode causar algum desconforto que passa após alguns dias.

c) Desconfortos e riscos do uso de opióides (morfina):

Constipação; retenção de urina; confusão; mental ou sonolência; respiração lentificada que pode levar a parada respiratória e morte; dependência física, ou seja, retorno da dor quando da súbita interrupção do uso do medicamento; dependência psíquica, ou seja, desejo do uso exagerado do medicamento caso haja suspensão abrupta da infusão. Tolerância, que significa que você pode necessitar de doses mais elevadas para obter o mesmo efeito.

4. benefícios que poderão ser obtidos

Melhora significativa da dor e da qualidade de vida com menos medicamentos, que por boca ou injetados por outras vias, causam efeitos indesejáveis.

5. procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo

Os doentes podem manter outros métodos de analgesia e de reabilitação disponíveis no hospital. O senhor manterá seu tratamento de fisioterapia, continuará acompanhamento com o seu médico e receberá outros medicamentos auxiliares.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA CONSIGNANDO:**1. Acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.**

Os senhores(as) terão acesso a qualquer momento a informações sobre os riscos e benefícios de cada etapa da pesquisa, estando o pesquisador disponível para esses esclarecimentos.

2. Liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.

Todos têm o direito de sair do projeto a qualquer momento, sem qualquer ônus para os mesmos, sendo que continuarão a serem assistidos da mesma forma.

3. Salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.

Os doentes terão sigilo desta unidade e desse pesquisador sobre a utilização da bomba ou sobre os medicamentos que estarão sendo utilizados. Nunca durante qualquer apresentação da pesquisa será utilizados nomes ou qualquer outra forma que possa identificar os participantes. O sigilo será absoluto.

4. Disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.

Os doentes serão atendidos semanalmente no Ambulatório de Neurologia do Hospital Das Clínicas onde carregarão a "bomba" e poderão solucionar suas dúvidas. Caso haja problemas urgentes o Pronto Socorro do Hospital das Clínicas irá atendê-los de onde poderão contatar com o executor desta pesquisa.

5. viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.

Os senhores receberão uma cópia do termo de consentimento datado e assinado.

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Nome: Nilton Alves Lara Júnior

Endereço: Rua Senador César Lacerda Vergueiro, 494 Apto 82

Sumarezinho - São Paulo SP. Telefone: 30316532

Pager: 55080737 Cod: 4045576.

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo, 01 de Maio de 2003.

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome Legível)

Anexo D - Dados de identificação e demográficos, etiologias e nosologias da dor, tempo de dor antes do início do tratamento, intensidade da dor segundo a EVA antes do início do tratamento e modelo de bomba implantada

N	Nome	Idade	Sexo	EVAi	Bomba	Tempo da dor prévia	Etiologia	Nosologia
1	AC	62	F	9	A	50	N	NPH
2	ARS	38	M	9	C	32	N	MIE
3	APS	35	M	10	E	25	N	SCDR
4	AO	61	F	9,5	A	72	N	PLE
5	AMFS	78	F	10	A	73	N	NPH
6	AVS	36	F	10	A	74	N	DSR
7	ARV	26	M	9	E	20	M	SPL
8	AP	34	F	10	A	60	N	SCDR
9	AAM	58	M	10	C	38	M	SPL
10	AFA	50	M	10	C	85	M	SPL
11	AGO	39	M	10	C	50	N	MIE
12	CBSF	55	F	9	A	73	NO	FIBRO
13	BA	64	M	10	A	51	N	MIE
14	CPA	72	F	9	E	37	M	SPL
15	AB	68	F	10	E	25	M	SPL
16	CR	54	F	10	C	48	N	NP
17	CMF	29	F	10	E	19	N	SCDR
18	CAA	29	M	10	A	74	N	MIE
19	CMF	70	F	8	C	19	NO	FIBRO
20	CS	59	F	10	A	32	M	FIBRO
21	DL	43	M	9,5	C	48	N	PLE
22	DES	21	M	10	C	45	NO	SM
23	EMC	50	M	9	A	37	N	NP
24	EMV	53	M	10	A	35	NO	FIBRO
25	ESM	38	F	8	E	24	N	SM
26	ES	77	F	8	G	18	NO	SM
27	GOB	40	M	10	A	49	N	MIE
28	GSS	43	M	10	A	37	N	MIE
29	IT	50	M	8	A	20	M	SPL
30	IFL	78	F	10	E	18	N	NPH
31	IMM	54	F	8	G	26	M	NP
32	JJR	33	M	10	C	33	M	SPL
33	JMS	36	M	10	E	25	M	SPL
34	JSR	36	F	8	A	30	N	SCDR
35	JS	48	F	10	A	61	N	MIE
36	JRT	47	M	10	E	18	N	NP
37	JGA	78	F	10	C	54	N	SPL
38	JAN	46	M	10	A	60	N	PLE
39	JEG	50	M	10	E	25	M	SPL
40	JMS	42	M	9	A	86	N	MIE
41	JGS	38	M	10	A	50	N	PLE
42	J.PC	45	M	8	G	25	M	SPL

Continua

Conclusão

N	Nome	Idade	Sexo	EVAi	Bomba	Tempo da dor prévia	Etiologia	Nosologia
43	LR	57	F	8	E	26	N	SCDR
44	LAG	40	M	7	G	25	N	MIE
45	LCC	44	M	10	C	36	N	SCDR
46	LFR	40	M	8	G	32	N	NP
47	MAI	36	F	10	A	32	M	SPL
48	MAB	45	F	10	G	19	NO	FIBRO
48	MAP	38	F	10	A	37	M	SPL
50	MCC	51	F	10	A-C	98	N	MIE
51	MDS	60	F	10	A	30	N	MIE
52	MHB	40	F	9	A	48	NO	FIBRO
53	MSO	45	M	10	A	48	N	MIE
54	NAJ	44	F	10	A-C	49	NO	FIBRO
55	OBS	58	F	10	C	38	N	SPL
56	OH	63	F	10	A	74	N	MIE
57	OF	50	F	10	A	30	NO	FIBRO
58	PLM	63	M	10	A	85	N	MIE
59	OA	58	M	9	A	63	M	SPL
60	RM	72	M	9	A	25	M	SPL
61	RCR	43	F	10	A	48	N	NP
62	RD	57	M	9,5	A	74	M	SPL
63	RF	33	M	10	C	60	N	NP
64	RB	45	M	9	C	37	N	MIE
65	SRM	43	M	9	C	73	N	MIE
66	SSG	28	M	10	C	36	NO	SM
67	SM	60	M	8	C	48	NO	FIBRO
68	SC	44	M	9	C	72	N	MIE
69	SB	42	M	10	A	38	N	MIE
70	SSP	31	F	10	A	24	N	NP
71	SFM	49	F	9	E	26	M	SPL
72	SRM	44	F	10	A	25	N	FIBRO
73	SSS	41	F	10	A	62	N	PLE
74	TDB	42	F	10	C	36	NO	FIBRO
75	UCR	38	M	10	A	96	N	NP
76	VSQ	34	F	10	C-A-E	84	N	MIE
77	VVR	31	M	10	A	36	N	MIE
78	VP	46	M	9	A	61	M	SPL
79	VDP	65	M	8	C	97	N	MIE
80	ZCF	85	F	10	C	73	N	NPH

A = Algomed
 C = Cordis
 E = eletrônica
 EVAi = escala visual analógica pré-tratamento
 Fibro = fibromialgia
 g = gás
 m = mista
 MIE = mielopatia

N = neuropática
 NO = nociceptiva
 NP = neuropatia periférica
 NPH = neuralgia pós-herpética
 SCDR = síndrome complexa de dor regional
 SM = síndrome miofascial
 SPL = síndrome pós-laminectomia

1.4 ANTECEDENTESPara aferir os dados utilize, quando aplicável, a seguinte codificação: **X** – Aplicável **0** – Não aplicável

1.4.1 ANTECEDENTES INDIVIDUAIS	1.5.2 ESPECIAIS	1.5.2.5 Aparelho digestivo	1.5.2.8 Aparelho Genito-Urinário
1.4.1.1 () Diabete	1.5.2.1.1 () Catarata	1.5.2.5.1 () Disfagia	1.5.2.8.1 () Disúria
1.4.1.2 () Câncer	1.5.2.1.2 () < Acuidade auditiva	1.5.2.5.2 () Odinofagia	1.5.2.8.2 () Hematúria
1.4.1.3 () Doença metabólica	1.5.2.1.3 () Zumbidos	1.5.2.5.3 () Epigastria	1.5.2.8.3 () Incontinência
1.4.1.4 () Tuberculose	1.5.2.1.4 () Tonturas	1.5.2.5.4 () Náuseas	1.5.2.8.4 () Retenção urinária
1.4.1.5 () Mal de Hansen	1.5.2.1.5 () < Acuidade visual	1.5.2.5.5 () Vômitos	1.5.2.8.5 () Uriase
1.4.1.6 () Doença de Chagas	1.5.2.1.7 () < Acuidade olfativa	1.5.2.5.6 () Icterícia	1.5.2.8.6 () Dispareunia
1.4.1.7 () Doenças infecciosas	1.5.2.1.8 () < Acuidade gustativa	1.5.2.5.7 () Obstipação	1.5.2.8.7 () Dismenorréia
1.4.1.8 () Traumatismos	1.5.2.1.9 () Dentes	1.5.2.5.8 () Hematêmese	1.5.2.8.8 () Líbido
	1.5.2.1.10 () Faringe	1.5.2.5.9 () Melena	1.5.2.8.9 () Leucorréia
	1.5.2.1.11 () Seios da face	1.5.2.5.10 () Evacuações/ sangue	1.5.2.8.10 () Gestações
	1.5.2.1.12 () Cavidade nasal	1.5.2.5.11 () Dor à evacuação	1.5.2.8.11 () Parto
1.4.2 ANTECEDENTES HEREDITÁRIOS	1.5.2.2 Pescoço	1.5.2.6 Aparelho Locomotor	1.5.2.8.12 () Mastodínea
1.4.2.1 () História similar	1.5.2.2.1 () Cervicalgia	1.5.2.6.1 () Artralgias	1.5.2.8.13 () Secreção mamária
1.4.2.2 () Diabetes	1.5.2.2.2 () Linfonodos	1.5.2.6.2 () Deformidades	1.5.2.8.14 () Nódulo mamário
1.4.2.3 () Câncer	1.5.2.2.3 () Tumores	1.5.2.6.3 () Fraturas	1.5.2.8.15 () Menopausa
1.4.2.4 () Psicopatias	1.5.2.2.4 () Deformidades	1.5.2.6.4 () Luxações	1.5.2.8.16 () Impotência sexual
1.4.2.5 () Hemofilias	1.5.2.3 Aparelho respiratório	1.5.2.6.5 () Edema	
1.4.2.6 () Filhos	1.5.2.3.1 () Dor torácica	1.5.2.6.6 () Osteoporose	
1.4.2.7 () Outros	1.5.2.3.2 () Dispneia	1.5.2.7 Sistema Nervoso	1.5.2.9 Sistema Endócrino
1.4.3 HÁBITOS	1.5.2.3.3 () Secreções	1.5.2.7.1 () Convulsões	1.5.2.9.1 () Tireóide
1.4.3.1 () Tabagismo	1.5.2.3.4 () Tosse	1.5.2.7.2 () Déficits sensitivos	1.5.2.9.2 () Suprarrenal
1.4.3.2 () Etílico	1.5.2.3.5 () Hemoptise	1.5.2.7.3 () Déficits motores	1.5.2.9.3 () Paratireóide
1.4.3.3 () Drogas	1.5.2.4 Aparelho circulatório	1.5.2.7.4 () Doença de Parkinson	1.5.2.9.4 () Gônadas
1.5 ISDA	1.5.2.4.1 () Palpações	1.5.2.7.5 () Memória	1.5.2.9.5 () Hipófise
1.5.1 GERAIS	1.5.2.4.2 () Precordialgia	1.5.2.7.6 () Ansiedade	
1.5.1.1 () Hipertensão arterial	1.5.2.4.3 () Edema do MMII	1.5.2.7.7 () Depressão	
1.5.1.2 () Alergia	1.5.2.4.4 () Dispneia esforço	1.5.2.7.8 () Alucinações	
1.5.1.3 () Cirurgias	1.5.2.4.5 () Dispneia decúbito	1.5.2.7.9 () Desorientação	
1.5.1.4 () Emagrecimento	1.5.2.4.6 () Isquemia miocárdica		
	1.5.2.4.7 () Arritmia cardíaca		

2. QUADRO DOLOROSO

2.1 INSTALAÇÃO DA DOR	2.5 INTENSIDADE	2.6.7 (/ /) Pé	2.9.3 () Diária
2.1.1 () Súbita	2.5.1. VERBAL	2.6.8 (/ /) Perna	2.9.4 () Semanal
2.1.2 () Insidiosa	2.5.1.1 () Fraca	2.6.9 (/ /) Coxas	2.9.5 () Quinzenal
2.1.3 () Por surtos	2.5.1.2 () Moderada	2.6.10 (/ /) Dorsos	2.9.6 () Mensal
2.2 DURAÇÃO DA DOENÇA	2.5.1.3 (Y) Forte	2.6.11 (/ /) Região lombar	2.9.7 () Trimestral
2.2.1 () < 1 mês	2.5.2. ANALÓGICA	2.6.12 (/ /) Períneo	2.9.7 () Semestral
2.2.2 () 1-3 meses	2.5.2.1 () Principal	2.6.13 (/ /) Tórax	2.9.8 () Anual
2.2.3 () 3-6 meses	[0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10]	2.6.14 (/ /) Abdômen rostral	2.9.9 () Eventual
2.2.4 () 6-12 meses	2.5.2.2 () Secundária	2.6.15 (/ /) Abdômen caudal	2.10 DURAÇÃO SURTO
2.2.5 () 1-2 anos	[0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10]	2.6.16 (/ /) Difusa	2.10.1 () Segundos
2.2.6 () 2-5 anos	2.5.2.3 () Irradiada		2.10.2 () Minutos
2.2.7 () > 5 anos	[0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10]	2.7 PLANO ACOMETIDO	2.10.3 () Horas
2.3 DURAÇÃO DA DOR	2.6 LOCALIZAÇÃO	2.7.1 () Superficial	2.10.4 () Dias
2.3.1 () < 1 mês	Natureza: 1 - principal 2 - irradiada	2.7.2 () Profundo	2.10.5 () Semanas
2.3.2 () 1-3 meses	Face: 1 - Anterior 2 - Posterior	2.7.3 () Misto	2.10.6 () Meses
2.3.3 () 3-6 meses	3 - Lateral 4 - Medial 5 - Global	2.8 CARÁTER	2.11.1 () Noturno
2.3.4 () 6-12 meses	Lado: 1 - Direito 2 - Esquerdo 3 - D > E	2.8.1 () Constante	2.11.2 () Matutino
2.3.5 () 1-2 anos	4 - E > D 5 - Bilateral	2.8.2 () Flutuante	2.11.3 () Vespertino
2.3.6 () 2-5 anos	(natureza / face / lado)	2.8.3 () Episódico	2.11.4 () Diurno
2.3.7 () > 5 anos	2.6.1 (/ /) Face	2.8.4 () Paroxístico	2.11.5 () Não há
2.4 DESCRIÇÃO LIVRE DA DOR	2.6.2 (/ /) Cérebro		2.12 EVOLUÇÃO
	2.6.3 (/ /) Pescoço	2.9 FREQUÊNCIA SURTO	2.12.1 () Progressiva
	2.6.4 (/ /) Mão	2.9.1 () Constante	2.12.2 () Estável
	2.6.5 (/ /) Antebraço	2.9.2 () Horária	2.12.3 () Regressiva
	2.6.6 (/ /) Braço		

2.12.3 PADRÃO DA DOR

Questionário de Dor McGill. Escolha dentre estas, as expressões que melhor descrevam sua dor atual.
Assinale, no máximo, uma expressão de cada grupo. Não assinale palavras que não se aplicam.
SENSITIVOS (1-10); AFETIVOS (11-15); AVALIATIVOS (16); MISCELÂNEA (17-20).

2.13.1 - Nº DE DESCRITORES 2.13.1.1 () Sensoriais 2.13.1.2 () Afetivos 2.13.1.3 () Avaliativos 2.13.1.4 () Miscelânea 2.13.1.5 () TOTAL		5 () 1 - beliscão () 2 - aperto () 3 - mordida () 4 - cólica () 5 - esmagamento	10 () 1 - sensível () 2 - esticada () 3 - estolante () 4 - rachando	16 () 1 - chata () 2 - que incomoda () 3 - desgastante () 4 - forte () 5 - insuportável
2.14.1 - ÍNDICE DE DOR 2.14.1.1 () Sensoriais 2.14.1.2 () Afetivos 2.14.1.3 () Avaliativos 2.14.1.4 () Miscelânea 2.14.1.5 () TOTAL		6 () 1 - fisgada () 2 - puxão () 3 - em torção	11 () 1 - sensativa () 2 - exaustiva	17 () 1 - espalha () 2 - irradia () 3 - penetra () 4 - atravessa
1 () 1 - vibração () 2 - tremor () 3 - pulsante () 4 - latejante () 5 - como batida () 6 - como pancada	3 () 1 - agulhada () 2 - perfurante () 3 - facada () 4 - punhalada () 5 - em lâmpa	7 () 1 - calor () 2 - queimação () 3 - fervente () 4 - em brasa	12 () 1 - enjoadá () 2 - sufocante	18 () 1 - aperta () 2 - adormece () 3 - repuxa () 4 - espreme () 5 - rasga
2 () 1 - pontada () 2 - choque () 3 - tiro	4 () 1 - fina () 2 - cortante () 3 - estilhaçada	8 () 1 - formigamento () 2 - coceira () 3 - ardor () 4 - ferocidade	13 () 1 - castigante () 2 - atormentante () 3 - cruel	19 () 1 - fria () 2 - gelada () 3 - congelante
2.15 - PREJUÍZO SOCIAL 2.15.1 () Perda dias de trabalho 2.15.2 () Perda do emprego 2.15.3 () Aposentadoria 2.15.4 () Licença saúde 2.15.5 () % perda salário / ganhos 2.15.6 () Dias de perda escolar 2.15.7 () Dias perda atividade domiciliar 2.15.8 () Dias perda do lazer		9 () 1 - mal localizada () 2 - dolorida () 3 - machucada () 4 - doída () 5 - pesada	14 () 1 - amedrontadora () 2 - apavorante () 3 - aterrorizante () 4 - maldita () 5 - mortal	20 () 1 - aborrecida () 2 - dá náusea () 3 - agonizante () 4 - pavorosa () 5 - torturante
2.16 - ATIVIDADES DE VIDA DIÁRIA 0 - Inalteradas 1 - Reduzidas 2 - Abolidas 9 - Não se aplica 2.16.1 () Concentração 2.16.2 () Humor 2.16.3 () Sono 2.16.4 () Insônia inicial 2.16.5 () Insônia Terminal 2.16.6 () Sono não reparador 2.16.7 () Sexual 2.16.8 () Lazer 2.16.9 () Profissional 2.16.10 () Domiciliar 2.16.11 () Apetite 2.16.12 () Relacionamento interpessoal		2.17 - DESENCADEANTES / AGRAVANTES 2.17.1 () Emoções 2.17.2 () Contato 2.17.3 () Distensão visceral 2.17.4 () Escaras 2.17.5 () Espasmos musculares 2.17.6 () Esforço físico 2.17.7 () Calor 2.17.8 () Frio 2.17.9 () Injeções 2.17.10 () Marcha quando distâncias longas 2.17.11 () Postura mantida por longo tempo 2.17.12 () Movimentos 2.17.13 () Sobre escadas 2.17.14 () Desce escadas	2.19 - TRATAMENTOS PRÉVIOS DA DOR 1 - Ineficaz / 2 - Regular 3 - Bom / 4 - Excelente 5 - Eficaz sem efeitos adversos 6 - Ineficaz c / efeitos adversos 2.19.1 () AINH 2.19.2 () Corticosteróides 2.19.3 () Narcóticos 2.19.4 () Antidepressivos 2.19.5 () Fenolizinas 2.19.6 () Diazepínicos 2.19.7 () Anticonvulsivantes 2.19.8 () Bactofeno 2.19.9 () Miorrelaxantes 2.19.10 () Fisioterapia 2.19.11 () Infiltrações 2.19.12 () Acupuntura 2.19.13 () Estimulação transcutânea 2.19.14 () Estimulação medular 2.19.15 () Estimulação encefálica 2.19.16 () Narcóticos intratecais 2.19.17 () Neurotomias 2.19.18 () Rizotomias 2.19.19 () DREZ 2.19.20 () Cordotomia 2.19.21 () Miotomia 2.19.22 () Mesencefalomiotomia 2.19.23 () Talamiotomia 2.19.24 () Cingulotomia 2.19.25 () Hipotalamiotomia 2.19.26 () Outros agentes intratecais 2.19.27 () Infiltração ponto-gatilho 2.19.28 () Psicoterapia 2.19.29 () Cirúrgico 2.19.30 () Radioterápico 2.19.31 () Quimioterápico 2.19.32 () Hormonioterápico 2.19.33 () Imunoterápico 2.19.34 () Outros	
2.16 - ATIVIDADES DA VIDA PRÁTICA 0 - Normal 1 - Com adaptação 2 - Com auxílio 3 - Com órtese 4 - Impossível 2.16.1 () Deambulação 2.16.2 () Sentar-se 2.16.3 () Ortoestatismo/Equilíbrio 2.16.4 () Mudança de decúbito 2.16.5 () Transferência 2.16.6 () Higiene pessoal 2.16.7 () Alimentação 2.16.8 () Vestir		2.18 - FATORES DE MELHORA 2.18.1 () Analgésicos 2.18.2 () Calor 2.18.3 () Frio 2.18.4 () Deltar 2.18.5 () Sentar 2.18.6 () Andar 2.18.7 () Ortoestatismo 2.18.8 () Contato 2.18.9 () Repouso físico 2.18.10 () Exercícios 2.18.11 () Repouso psíquico 2.18.12 () Sono 2.18.13 () Narcóticos 2.18.14 () Psicotrópicos 2.18.15 () Massagens		

<p>2.20 GRAU FUNCIONAL</p> <p>2.21.1 () Sem dor</p> <p>2.21.2 () Sem dor com AINH ou esteróides</p> <p>2.21.3 () Sem dor com 2 + psicotrópicos</p> <p>2.21.4 () Sem dor com 2 + 3 + psicotrópicos</p> <p>2.21.5 () Com dor com 2 + 3 + 4</p> <p>OBS: _____</p> <p>_____</p>	<p>() Realizou menos tarefas do que você gostaria?</p> <p>() Esteve limitado no seu tipo de trabalho ou outras atividades?</p> <p>() Teve dificuldade de fazer seu trabalho ou outras atividades (p.ex: necessitou esforço extra)?</p>	<p>2.22.6 - Em geral, você diria que sua saúde é:</p> <p>() Excelente</p> <p>() Muito boa</p> <p>() Boa</p> <p>() Ruim</p> <p>() Muito Ruim</p>
<p>2.21 TRATAMENTO DA DOENÇA PRIMÁRIA</p> <p>1. Sem intercorrências</p> <p>2. Com intercorrências</p> <p>2.21.1 () Fisioterapia</p> <p>2.21.2 () Psicoterapia</p> <p>2.21.3 () Acupuntura</p> <p>2.21.4 () Medicina alternativa</p>	<p>2.22.3 - Devido a alguma anomalia emocional (como sentir-se deprimido ou ansioso), você teve algum dos seguintes problemas com o seu trabalho ou outra atividade regular diária nas últimas quatro semanas?</p> <p>1 - Sim 2 - Não</p> <p>() Você diminuiu a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho como geralmente faz?</p> <p>() Realizou menos tarefa do que você gostaria?</p> <p>() Não trabalhou ou não fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz?</p>	<p>2.22.7 - Comparada há um ano atrás, como você classifica sua saúde em geral, agora?</p> <p>() Muito melhor agora do que há um ano atrás</p> <p>() Um pouco melhor agora do que há um ano atrás</p> <p>() Quase a mesma de um ano atrás</p> <p>() Um pouco pior agora do que há um ano atrás</p> <p>() Muito pior agora do que há um ano atrás</p>
<p>2.22 AUTO-INTERPRETAÇÃO</p> <p>2.22.1 - Devido a sua saúde, você tem dificuldade para fazer atualmente essas atividades durante um dia comum nas últimas 4 semanas?</p> <p>1- Dificulta muito</p> <p>2- Dificulta um pouco</p> <p>3- Não dificulta de modo algum</p> <p>4- Não aplicável</p> <p>() Atividades vigorosas (correr, levantar objetos pesados, esportes árduos)</p> <p>() Atividades moderadas (mover uma mesa, jogar bola, varrer a casa)</p> <p>() Levantar ou carregar mantimentos</p> <p>() Subir vários lances de escada</p> <p>() Subir um lance de escada</p> <p>() Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se</p> <p>() Andar mais que 1 quilômetro</p> <p>() Andar vários quarteirões</p> <p>() Andar um quarteirão</p> <p>() Tomar banho ou vestir-se</p>	<p>2.22.4 - Dê uma resposta que mais se aproxime da maneira como você se sente nas últimas 4 semanas.</p> <p>1 - Todo tempo</p> <p>2 - Maior parte do tempo</p> <p>3 - Alguma parte do tempo</p> <p>4 - Pequena parte do tempo</p> <p>5 - Nunca</p> <p>() Quanto tempo você se sente cheio de vigor, cheio de vontade, cheio de força?</p> <p>() Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito nervosa?</p> <p>() Quanto tempo você tem se sentido tranqüilo?</p> <p>() Quanto tempo você tem se sentido desanimado?</p>	<p>2.22.8 - Quanta dor no corpo você teve durante as últimas quatro semanas</p> <p>() Nenhuma</p> <p>() Muito leve</p> <p>() Leve</p> <p>() Moderada</p> <p>() Grave</p> <p>() Muito grave</p> <p>2.22.9 - De que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interfeririam nas suas atividades sociais normais, em relação a família, vizinhos, amigos ou em grupo nas últimas quatro semanas?</p> <p>() De forma nenhuma</p> <p>() Ligeiramente</p> <p>() Moderadamente</p> <p>() Bastante</p> <p>() Extremamente</p>
<p>2.22.2 - Devido a sua saúde física, você teve algum dos seguintes problemas com o seu trabalho ou com alguma atividade diária nas últimas quatro semanas?</p> <p>1 - Sim 2 - Não</p> <p>() Você diminuiu a quantidade de tempo que dedicava a seu trabalho ou a outras atividades?</p>	<p>2.22.5 - O Quanto é verdadeiro ou falso cada uma das afirmações para você?</p> <p>1 - Verdadeiro</p> <p>2 - Não sei</p> <p>3 - Falsa</p> <p>() Eu costumo adoecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas</p> <p>() Eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que eu conheço</p> <p>() Eu acho que a minha saúde vai piorar</p> <p>() Minha saúde é excelente</p>	<p>2.22.10 - Quanto a dor interferiu com o seu trabalho normal (incluindo trabalho fora e dentro de casa) nas últimas quatro semanas?</p> <p>() De maneira alguma</p> <p>() Um pouco</p> <p>() Moderadamente</p> <p>() Bastante</p> <p>() Extremamente</p>

3. EXAME FÍSICO 3.1 ESTADO GERAL 3.1.1 () Bom 3.1.2 () Regular 3.1.3 () Mau 3.2 NUTRIÇÃO 3.2.1 () Boa 3.2.2 () Regular 3.2.3 () Má 3.3 MUCOSAS 3.3.1 () Descoloradas 3.3.2 () Desidratadas 3.3.3 () Ictéricas 3.4 PA: ____ X ____ mmHg 3.5 RESPIRAÇÃO 3.5.1 () Dispneia 3.5.2 () Cianose 3.6 SEGMENTO CEFÁLICO 3.6.1 OLHOS 3.6.1.1 () Hiperemia 3.6.1.2 () Opacificação 3.6.1.3 () Desvio do eixo 3.6.1.4 () Proptose 3.6.1.5 () Outros 3.6.2 NARIZ 3.6.2.1 () Obstrução 3.6.2.2 () Secreção 3.6.2.3 () Deformação 3.6.2.4 () Outros 3.6.3 OUVIDOS 3.6.3.1 () Secreção 3.6.3.2 () Deformação 3.6.3.3 () Audição 3.6.3.4 () Outros 3.6.4 BOCA 3.6.4.1 () Tumor 3.6.4.2 () Deformidade lingual 3.6.4.3 () Secreções 3.6.4.4 () Outros 3.6.5 DENTES 3.6.5.1 () Ausentes 3.6.5.2 () Rarefeitos 3.6.5.3 () Mau estado 3.6.6 FARINGE 3.6.6.1 () Hiperemia 3.6.6.2 () Ulceração 3.6.6.3 () Tumor 3.6.6.4 () Outros ____ 3.6.7 SEIOS DA FACE 3.6.7.1 () Dor a palpação 3.6.7.2 () Outras lesões 3.7 PESCOÇO 3.7.1 () Linfonódios 3.7.2 () Tumor 3.7.3 () Úlcera 3.7.4 () Lesão da tireóide 3.7.5 () Sopro/trêmulo carotídeo 3.7.6 () Lesão muscular	3.8 TÓRAX 3.8.1 () Dor 3.8.2 () Tumor 3.8.3 () Ulceração 3.9 CORAÇÃO 3.9.1 () Sopros 3.9.2 () Arritmia 3.9.3 () Arritmia 3.9.4 () Estalido 3.10 PULMÕES 3.10.1 () Sibilos 3.10.2 () Roncos 3.10.3 () Estertores 3.10.4 () Mecleaz 3.10.5 () Pectoriloquia 3.11 ABDÔMEN 3.11.1 () Fígado > 3.11.2 () Baço > 3.11.3 () Ascler 3.11.4 () Dor à palpação superficial 3.11.5 () Dor à palpação profunda 3.11.6 () Circulação colateral 3.11.7 () Gastrosomia 3.11.8 () Colostomia 3.11.9 () Distensão OBS: ____ 3.12 PERÍNEO 3.12.1 () Tumor 3.12.2 () Secreção 3.12.3 () Úlcera 3.13 MEMBROS 1 - Edema 2 - Linfedema 3 - Úlcera 4 - Tumor 5 - Abolição de pulso 6 - Deformidade 7 - Amputação 3.13.1 () MSD 3.13.2 () MSE 3.13.3 () MID 3.13.4 () MIE OBS: ____ 3.14 DISPOSITIVOS 3.14.1 () Sonda nasogastroentérica 3.14.2 () Gastrostomia 3.14.3 () Sonda vesical 3.14.4 () Dreno torácico 3.14.5 () Cateter pericardial 3.14.6 () Próteses 3.14.7 () Órteses	4. MOTRICIDADE 4.1 MOVIMENTOS INVOLUNTÁRIOS Lado: D, E, B / Natureza: 1 - Fasciculações 2 - Tics 3 - Espasmos 4 - Coreia 4 - Atetose 5 - Tremor 6 - Balismo 6 - Distonia 4.1.1 () / MS 4.1.2 () / MI 4.1.3 () / Cervical 4.1.4 () / Dorso-lombar 4.2 TÔNUS (padrão / lado) 1 - Normal 2 - Discreto >, não prejudica o movimento 3 - Moderado >, movimento fácil 4 - Intenso > movimento dificultado 5 - Impossibilidade de movimento passivo 6 - Hipotonia 4.2.1 () / MS 4.2.2 () / MI 4.3 MOTRICIDADE VOLUNTÁRIA 4.3.1 MANOBRAS DEFICITÁRIAS (lado anormal) 4.3.1.1 () Mingazzini 4.3.1.2 () Barré 4.3.1.3 () MMSS estendidos 4.3.2 MANOBRAS CONTRARISSISTIDAS (padrão / lado) 1 - Normal 2 - Discreta paresia 3 - Contra gravidade 4 - Acentuada paresia 5 - Plegia 4.3.2.1 () / Abdução MS 4.3.2.2 () / Adução MS 4.3.2.3 () / Flexão antebraço 4.3.2.4 () / Extensão antebraço 4.3.2.5 () / Flexão da mão 4.3.2.6 () / Extensão da mão 4.3.2.7 () / Flexão dos dedos 4.3.2.8 () / Extensão dos dedos 4.3.2.9 () / Abdução dos dedos 4.3.2.10 () / Adução dos dedos 4.3.2.11 () / Pêra 4.3.2.12 () / Flexão da coxa 4.3.2.13 () / Extensão da coxa 4.3.2.14 () / Adução da coxa 4.3.2.15 () / Abdução da coxa 4.3.2.16 () / Flexão da perna 4.3.2.17 () / Extensão da perna 4.3.2.18 () / Flexão do pé 4.3.2.19 () / Extensão do pé 4.3.2.20 () / Flexão dos dedos	4.5 ESPASMOS MUSCULARES 1 - Raros/estimulos intensos 2 - Eventuais/facilmente desencadeados/não prejudicam postura 3 - 1-10 espasmos-hora/prejudicam postura 4 - > 10 espasmos-hora/impedem posição sentada/deitada (padrão/lado) 4.5.1 () / MI 4.5.2 () / MS 4.6 MOTRICIDADE REFLEXA 4.6.1 REFLEXOS MIOTÁTICOS (padrão / lado) 1 - Abolido 2 - Hipotativo 3 - Normal 4 - Vivo 5 - Exaltado 6 - Clonus 4.6.1.1 () / Aquiliano 4.6.1.2 () / Patelar 4.6.1.3 () / Adutor da coxa 4.6.1.4 () / Costo-abdominais 4.6.1.5 () / Escapital 4.6.1.6 () / Tricipital 4.6.1.7 () / Estilo-radial 4.6.2 REFLEXOS SUPERFICIAIS (padrão / lado) 1 - Não obtido 2 - Normal 3 - Extensão 4.6.2.1 () / Cutâneo-plantar 4.6.2.2 () / Cutâneo-abdominais 4.6.2.3 () / Palmo-mentoniano 4.7 COORDENAÇÃO DE MOVIMENTO (padrão / lado) 1 - Cerebelar apendicular 2 - Cordonal posterior 3 - Sensitiva 4.7.1 () / MS 4.7.2 () / MI 4.8 ALTERAÇÕES NEUROVEGETATIVAS 4.8.1 PERFUSÃO CUTÂNEA (padrão / lado) 1 - Hiperemia 2 - Palidez 4.8.1.1 () / Mão 4.8.1.2 () / Pé 4.8.1.3 () / Outros 4.8.2 PERSPIRAÇÃO (padrão / lado) 1 - Hiperidrose 2 - Anidrose 4.8.2.1 () / Mão 4.8.2.2 () / Pé 4.8.2.3 () / Outros 4.8.3 TEMPERATURA (padrão / lado) 1 - Aumentada 2 - Reduzida 4.8.3.1 () / Mão 4.8.3.2 () / Pé 4.8.3.3 () / Outros 4.8.4 CLAUDE BERNARD-HORNER (Lado) 4.8.4.1 ()
--	---	--	---

4.8.5 FUNÇÃO VESICAL 4.8.5.1 () Retenção 4.8.5.2 () Incontinência 4.8.5.3 () Urgência 4.8.6 FUNÇÃO ANAL 4.8.6.1 () Incontinência	4.10 RADICULAR (padrão / lado) 4.10.2.1 (/) Cervical 4.10.2.2 (/) Dorsal 4.10.2.3 (/) Lombar 4.10.2.4 (/) Sacral 4.10.2.5 (/) Trigeminal 4.10.2.6 (/) Intermédio 4.10.2.7 (/) Glosofaríngeo 4.10.2.10 (/) Vago 4.10.3 TRONCULAR (padrão / lado) 4.10.3.1 (/) Occipital 4.10.3.2 (/) Grande auricular 4.10.3.3 (/) Circunflexo 4.10.3.4 (/) Supra-escapular 4.10.3.5 (/) Radial 4.10.3.6 (/) Mediano 4.10.3.7 (/) Ulnar 4.10.3.8 (/) Intercostal 4.10.3.9 (/) Gêmito-femoral 4.10.3.10 (/) Ilio-inguinal 4.10.3.11 (/) Fêmoro-cutâneo 4.10.3.12 (/) Femoral 4.10.3.13 (/) Fibular 4.10.3.14 (/) Tibial 4.10.3.15 (/) Sural interno 4.10.3.16 (/) Clático-poplíteo 4.10.3.17 (/) Pudendo 4.10.3.18 (/) Obturador 4.10.3.19 (/) Clático-menor 4.10.3.20 (/) Digital 4.10.3.21 (/) Supra-orbitário 4.10.3.22 (/) Mentoniano	4.13.12 (/) Supra-espinais 4.13.13 (/) Infra-espinais 4.13.14 (/) Elevador da escápula 4.13.15 (/) Redondo maior 4.13.16 (/) Redondo menor 4.13.17 (/) Rombóide 4.13.18 (/) Longo dorsal superior 4.13.19 (/) Sub-escapular 4.13.20 (/) Biceps braquial 4.13.21 (/) Deltóide anterior 4.13.22 (/) Deltóide posterior 4.13.23 (/) Braquiais 4.13.24 (/) Tríceps braquial 4.13.25 (/) Extensor ulnar carpo 4.13.26 (/) Extensores radiais carpo 4.13.27 (/) Braquió-radial 4.13.28 (/) Pronadores 4.13.29 (/) Supinador 4.13.30 (/) Extensores dedos 4.13.31 (/) Palmar longo 4.13.32 (/) Flexor radial carpo 4.13.33 (/) Flexor ulnar carpo 4.13.34 (/) Adutores do polegar 4.13.35 (/) Oponentes polegar 4.13.36 (/) Abdutores polegar 4.13.37 (/) Extensores polegar 4.13.38 (/) Interosseos 4.13.39 (/) Peitoral maior 4.13.40 (/) Peitoral menor 4.13.41 (/) Esternal 4.13.42 (/) Serrátil anterior 4.13.43 (/) Serrátil posterior-superior 4.13.44 (/) Ileo-costal torácico 4.13.45 (/) Ileo-costal lombar 4.13.46 (/) Longo dorsal inferior 4.13.47 (/) Multifídeo e rotadores lombares 4.13.48 (/) Quadrado lombar 4.13.49 (/) Oblíquo interno/externo 4.13.50 (/) Piramidal 4.13.51 (/) Adutores da coxa 4.13.52 (/) Piriforme 4.13.53 (/) Elevador do ânus 4.13.54 (/) Glúteo máximo 4.13.55 (/) Glúteo médio 4.13.56 (/) Tensor da fâscia lata 4.13.58 (/) Vasto medial 4.13.59 (/) Reto femoral 4.13.60 (/) Vasto intermédio 4.13.61 (/) Vasto lateral 4.13.62 (/) Biceps femoral 4.13.63 (/) Semi-tendíneo membranoso 4.13.64 (/) Tibial anterior 4.13.65 (/) Tibial posterior 4.13.66 (/) Gastrocnêmio 4.13.67 (/) Sôleo 4.13.68 (/) Perônio 4.13.70 (/) Extensor dos dedos 4.13.71 (/) Interosseos
4.9 ALTERAÇÕES TRÓFICAS 4.9.1 ESCARAS (face/lado) 4.9.1.1 (/) Sacral 4.9.1.2 (/) Isquióticos 4.9.1.3 (/) Trocântérica 4.9.1.4 (/) Pé 4.9.1.5 (/) Mão 4.9.1.6 (/) Dorsal 4.9.1.7 (/) Lombar 4.9.1.8 (/) Cervical 4.9.1.9 (/) Torax 4.9.1.10 (/) Abdomen 4.9.2 AMIOTROFIAS (Lado: D,E,B) 4.9.2.1 () Mão 4.9.2.2 () Antebraço 4.9.2.3 () Braço 4.9.2.4 () Cintura escapular 4.9.2.5 () Parede Abdominal 4.9.2.6 () Pé 4.9.2.7 () Perna 4.9.2.8 () Coxa 4.9.2.9 () Glúteo 4.9.2.10 () Cervical	4.11 SENSIBILIDADE PROFUNDA (padrão / lado) 1 - Reduzido / 2 - Abolido 4.11.1 (/) MI 4.11.2 (/) MS 4.12 MANOBRAS DESENCADEANTES (lado) 4.12.1 () Laseg 4.12.2 () Extensão da coxa 4.12.3 () Phalen 4.12.4 () Lermitho 4.12.5 () Patrick 4.12 NERVOS CRANIANOS (lado) 4.12.1 () Olfatório 4.12.2 () Óptico 4.12.3 () Motor ocular comum 4.12.4 () Troclear 4.12.5 () Trigemino 4.12.6 () Abducente 4.12.7 () Facial 4.12.8 () Vestibulo-coclear 4.12.9 () Glossofaríngeo 4.12.10 () Vago 4.12.11 () Espinal 4.12.12 () Hipoglosso	4.13.12 (/) Supra-espinais 4.13.13 (/) Infra-espinais 4.13.14 (/) Elevador da escápula 4.13.15 (/) Redondo maior 4.13.16 (/) Redondo menor 4.13.17 (/) Rombóide 4.13.18 (/) Longo dorsal superior 4.13.19 (/) Sub-escapular 4.13.20 (/) Biceps braquial 4.13.21 (/) Deltóide anterior 4.13.22 (/) Deltóide posterior 4.13.23 (/) Braquiais 4.13.24 (/) Tríceps braquial 4.13.25 (/) Extensor ulnar carpo 4.13.26 (/) Extensores radiais carpo 4.13.27 (/) Braquió-radial 4.13.28 (/) Pronadores 4.13.29 (/) Supinador 4.13.30 (/) Extensores dedos 4.13.31 (/) Palmar longo 4.13.32 (/) Flexor radial carpo 4.13.33 (/) Flexor ulnar carpo 4.13.34 (/) Adutores do polegar 4.13.35 (/) Oponentes polegar 4.13.36 (/) Abdutores polegar 4.13.37 (/) Extensores polegar 4.13.38 (/) Interosseos 4.13.39 (/) Peitoral maior 4.13.40 (/) Peitoral menor 4.13.41 (/) Esternal 4.13.42 (/) Serrátil anterior 4.13.43 (/) Serrátil posterior-superior 4.13.44 (/) Ileo-costal torácico 4.13.45 (/) Ileo-costal lombar 4.13.46 (/) Longo dorsal inferior 4.13.47 (/) Multifídeo e rotadores lombares 4.13.48 (/) Quadrado lombar 4.13.49 (/) Oblíquo interno/externo 4.13.50 (/) Piramidal 4.13.51 (/) Adutores da coxa 4.13.52 (/) Piriforme 4.13.53 (/) Elevador do ânus 4.13.54 (/) Glúteo máximo 4.13.55 (/) Glúteo médio 4.13.56 (/) Tensor da fâscia lata 4.13.58 (/) Vasto medial 4.13.59 (/) Reto femoral 4.13.60 (/) Vasto intermédio 4.13.61 (/) Vasto lateral 4.13.62 (/) Biceps femoral 4.13.63 (/) Semi-tendíneo membranoso 4.13.64 (/) Tibial anterior 4.13.65 (/) Tibial posterior 4.13.66 (/) Gastrocnêmio 4.13.67 (/) Sôleo 4.13.68 (/) Perônio 4.13.70 (/) Extensor dos dedos 4.13.71 (/) Interosseos
4.9.3 LIMITAÇÕES ARTICULARES (lado) 4.9.3.1 () Abdução da coxa 4.9.3.2 () Flexão da coxa 4.9.3.3 () Flexão do joelho 4.9.3.4 () Dorsiflexão do pé 4.9.4.5 () Flexão plantar 4.9.5.6 () Flexão dedos mão 4.9.6.7 () Flexão mão 4.9.6.8 () Flexão do cotovelo 4.9.6.9 () Extensão cotovelo 4.9.6.10 () Flexão do braço 4.9.6.11 () Extensão do braço 4.9.6.12 () Abdução do ombro 4.9.6.13 () Flexão cervical 4.9.6.14 () Extensão cervical	4.10 SENSIBILIDADE SUPERFICIAL Padrão 1 - Hipalgesia 2 - Hipoestesia tátil 3 - Analgesia 4 - Anestesia 5 - Hiperpatia 6 - Alodínea 7 - Dor Lado: D,E,B Face: 1 - Anterior 2 - Posterior 3 - Lateral 4 - Medial 5 - Global 4.10.1 TOPOGRÁFICA (padrões/face/lado) 4.10.1.1 (/ /) Mão 4.10.1.2 (/ /) Antebraço 4.10.1.3 (/ /) Braço 4.10.1.4 (/ /) Pé 4.10.1.5 (/ /) Perna 4.10.1.6 (/ /) Coxa 4.10.1.6 (/ /) Hemiface 4.10.1.7 (/ /) Hemitórax	4.14 ZONAS REFLEXAS (face/lado) 4.14.1 (/ /) Frontal 4.14.2 (/ /) Facial 4.14.3 (/ /) Temporal 4.14.4 (/ /) Occipital 4.14.5 (/ /) Cervical 4.14.6 (/ /) Dorsal 4.14.7 (/ /) Lombar 4.14.8 (/ /) Braço 4.14.9 (/ /) Antebraço 4.14.10 (/ /) Coxa 4.14.11 (/ /) Perna 4.14.12 (/ /) Torax 4.14.13 (/ /) Abdomen OBS:

5. EXAMES COMPLEMENTARES (Anormal)		LADO 1 - Direito 2 - Esquerdo 3 - D > E 4 - E > D 5 - Bilateral (padrão/local/lado) 5.18.1.1 (/ /) RX CRÂNIO 5.18.1.2 (/ /) CT-SCAN 5.18.1.3 (/ /) RNM		5.18.4.10 () Litíase biliar 5.18.4.11 () Litíase urinária 5.18.4.12 () Hidronefrose 5.18.5 UROGRAFIA (lado) 5.18.5.1 () Litíase urinária 5.18.5.2 () Exclusão renal 5.18.5.3 () Hidronefrose 5.18.5.4 () Atrofia renal	
5.1 () Hematológico 5.1.1 () Hemácias 5.1.2 () Leucócitos 5.1.3 () Neutrófilos 5.1.4 () Linfócitos 5.1.5 () Cútuos 5.2 () Creatinina 5.3 () Glicemia 5.4 () GTT 5.5 () VHS 5.6 () Mucoproteínas 5.7 () Fator reumatóide 5.8 () FAN 5.9 () Células LE 5.10 () Ácido úrico 5.11 () ASLO 5.12 () Proteína C reativa 5.13 () Proteínas séricas 5.13.1 () Eletroforese gama 5.13.2 () Albumina 5.14 () Urina/Sedimento 5.14.1 () Leucocitúria 5.14.2 () Hematúria 5.14.3 () Cilindrúria 5.15 () Urocultura 5.16 () Outras secreções 5.16.1 () Em cateteres 5.16.2 () Em feixes 5.17 () LCR 5.17.1 () SCD 5.17.2 () LD 5.17.3 () Bloqueio 5.17.4 () Proteínas 5.17.5 () Neutrófilos 5.17.6 () Linfócitos 5.17.7 () Reticulomonócitos 5.17.8 () Gama 5.17.9 () Pressão		5.18.2 IMAGEM VERTEBRAL PADRÃO 1 - Atrofia 2 - Artrose 3 - Estenose do canal 4 - Escoliose 5 - Retificação 6 - Inversão 7 - Cifose 8 - Espondilose 9 - Espondilolise 10 - Espondilolistese 11 - Luxação 12 - Calcificação 13 - Fratura 14 - Laminectomia 15 - Metástases 16 - Osteomielite 17 - Hérnia 18 - Cicatrizes 19 - Enxerto ósseo 20 - Fixação metálica 21 - Corpo estranho 22 - Mielomieloma 23 - Cisto LOCAL 1 - Cervical 2 - Dorsal 3 - Lombar 4 - Sacral (padrão/local/lado) 5.18.2.1 (/ /) RAIO-X 5.18.2.2 (/ /) CT-SCAN 5.18.2.3 (/ /) RNM		5.19 ELEROMIOGRAFIA 5.19.1 PADRÃO TOPOGRÁFICO (lado) 5.19.1.1 () Polineuropatia 5.19.1.2 () Mononeuropatia multiplex 5.19.1.3 () Mediana 5.19.1.4 () Ulnar 5.19.1.5 () Radial 5.19.1.6 () Supra-escapular 5.19.1.7 () Ilíio-inguinal 5.19.1.8 () Femoral 5.19.1.9 () Fibular 5.19.1.10 () Tibial 5.19.1.11 () Calcáica 5.19.1.12 () Pudenta 5.19.1.13 () Plexular braquial 5.19.1.14 () Plexular lombar 5.19.1.15 () Plexular sacral 5.19.1.16 () Radicular cervical 5.19.1.17 () Radicular lombar 5.19.1.18 () Radicular sacral 5.19.1.19 () Ponta anterior cervical 5.19.1.20 () Ponta anterior lombar 5.19.1.21 () Ponta anterior sacral 5.19.2 PADRÃO DE LESÃO 5.19.2.1 () Axonal 5.19.2.2 () Mielínico 5.19.2.3 () Misto 5.19.3 VELOCIDADE DE CONDUÇÃO 5.19.3.1 () Sensitiva 5.19.3.2 () Motora 5.19.3.3 () Fibrilações 5.19.3.4 () Ondas positivas 5.20 POTENCIAL EVOCADO (lado) 5.20.1 () Sensitivo anormal 5.20.2 () Visual anormal	
5.18 EXAMES RADIOLOGICOS PADRÃO 1 - Fratura 2 - Falha óssea 3 - TU delimitado 4 - TU infiltrativo 5 - Gliose 6 - Cisto 7 - Hidrocefalia 8 - Hemorragia 9 - Atrofia cortical 10 - Atrofia subcortical 11 - Porencefalia 12 - Coleção 13 - Calcificações 14 - Metástases ósseas 15 - Deformidades LOCAL 1 - Frontal 2 - Parietal 3 - Temporal 4 - Occipital 5 - Cerebelo 6 - Mesencéfalo 7 - Ponte 8 - Tálamo		5.18.3 OUTRAS IMAGENS (padrão/lado) 5.18.3.1 (/) Ombro 5.18.3.2 (/) Cotovelo 5.18.3.3 (/) Pulso 5.18.3.4 (/) Mão 5.18.3.5 (/) Sacro-ílica 5.18.3.6 (/) Coxo-femoral 5.18.3.7 (/) Joelho 5.18.3.8 (/) Tornozelo 5.18.3.9 (/) Pé 5.18.3.10 (/) Costela 5.18.3.11 (/) Úmero 5.18.3.12 (/) Antebraço 5.18.3.13 (/) Fêmur 5.18.3.14 (/) Perna 5.18.3.15 (/) Ilíaco 5.18.3.16 (/) Pulmão 5.18.4 US ABDOMINAL 5.18.4.1 () Tumor de pâncreas 5.18.4.2 () Hepatomegalia 5.18.4.3 () Metástase hepática 5.18.4.4 () Asclito 5.18.4.5 () Massas abdominais 5.18.4.6 () Míoma uterino 5.18.4.7 () Cisto ovariano 5.18.4.8 () Próstata > 5.18.4.9 () Rim >		5.21 MAPEAMENTO ÓSSEO 1- Tumor 2- Artrose 3- Infecção 4- Distrofia (padrão / lado) 5.21.1 (/) Calota craniana 5.21.2 (/) Coluna cervical 5.21.3 (/) Coluna dorsal 5.21.4 (/) Coluna lombar 5.21.5 (/) Sacro 5.21.6 (/) Gradesado costal 5.21.7 (/) Ombro 5.21.8 (/) Ilíaco 5.21.9 (/) Cotovelo 5.21.10 (/) Pulso 5.21.11 (/) Mão 5.21.12 (/) Sacro-ílica 5.21.13 (/) Coxo-femoral 5.21.14 (/) Joelho 5.21.15 (/) Tornozelo 5.21.16 (/) Pé 5.21.17 (/) Úmero 5.21.18 (/) Antebraço 5.21.19 (/) Fêmur 5.21.20 (/) Perna	

Anexo F - Escala visual analógica da intensidade da dor

ESCALA VISUAL ANALÓGICA

Sem dor Pior dor imaginável

Anexo G - Questionário de Dor McGill (Melzack, 1975) adaptado para a língua portuguesa

Questionário de Dor de McGill adaptado para o português (CAM Pimenta & MJ Teixeira)

"Algumas palavras que eu vou ler descrevem a sua dor atual. Diga-me quais palavras melhor descrevem a sua dor. Não escolha aquelas que não se aplicam. Escolha somente uma palavra de cada grupo. A mais adequada para a descrição de sua dor".

Sensitivo-discriminativo (subgrupos 1 a 10)

Afetivo-motivacional (subgrupos 11-15)

Cognitivo-avaliativo (subgrupo 16)

Miscelânea (subgrupo 17-20)

1 1-vibração 2-tremor 3-pulsante 4-latejante 5-como batida 6-como pancada	2 1-pontada 2-choque 3-tiro	3 1-agulhada 2-perfurante 3-tacada 4-punhalada 5-em lâmpa	4 1-fina 2-cortante 3-estrapalha	5 1-beliscão 2-aperto 3-mordida 4-cólica 5-esmagamento
6 1-fisgada 2-puxão 3-em torção	7 1-calor 2-queimação 3-fervente 4-em brasa	8 1-formigamento 2-cocoro 3-ardor 4-ferroada	9 1-mal localizada 2-dolorida 3-machucada 4-doida 5-pesada	10 1-sensível 2-estizada 3-esfolando 4-rachando
11 1-cansativa 2-exaustiva	12 1-enjoada 2-sufocante	13 1-castigante 2-atrimento 3-cruel	14 1-amedrontadora 2-espavorante 3-terrorizante 4-maldita 5-mortal	15 1-miserável 2-enlouquecedora
16 1-chata 2-que incomoda 3-desgastante 4-forte 5-insuportável	17 1-espulsa 2-irradia 3-penetra 4-atravesa	18 1-iperia 2-adormece 3-repuxa 4-espreme 5-rasga	19 1-fria 2-gelada 3-congelante	20 1-aborrecida 2-dá náusea 3-agonizante 4-pavorosa 5-torturante

Número de Descritores	Índice de Dor
Sensorial ()	Sensorial ()
Afetivo ()	Afetivo ()
Avaliativo ()	Avaliativo ()
Miscelânea ()	Miscelânea ()
TOTAL ()	TOTAL () TOTAL ()

Anexo H - Questionário “Treatment Outcomes in Pain Survey” (TOPS)

Data ____/____/____

RGHC

Nome _____ RG _____

Endereço _____

Bairro: _____ CEP _____

Telefone(s) _____

Data de Nascimento ____/____/____ Escolaridade (série/ n.o de anos) _____

TOPS (Pesquisa do resultado do tratamento da dor)

Instruções: Este é um questionário para avaliar a sua dor. Por favor, responda a todas as questões fazendo um círculo ao redor do item escolhido conforme o exemplo:

1 2 ③ 4 5 6

Não existem respostas certas ou erradas (apenas a mais adequada a você nesse momento). Se você tiver alguma dúvida, dê a melhor resposta que puder. Não deixe de responder a nenhuma questão (a não ser que seja pedido a você para pular a questão porque ela não se aplica a você). Obrigado.

ESTADO GERAL DA SUA SAÚDE

1 – Em geral, você diria que sua saúde é:

1	2	3	4	5
Excelente	Muito boa	Boa	Ruim	Muito Ruim

3 – Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. Devido à sua saúde você tem dificuldade para fazer estas atividades? Neste caso, quanto?

escolhida

em cada linha faça um círculo na resposta

	Sim, dificulta muito	Sim, dificulta um pouco	Não, não dificulta de modo algum
a) Atividades vigorosas , que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, participar de esportes árduos	1	2	3
b) Atividades moderadas tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer a casa	1	2	3
c) Levantar ou carregar mantimentos	1	2	3
d) Subir vários lances de escadas	1	2	3
e) Subir um lance de escada	1	2	3
f) Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se	1	2	3
g) Andar mais de um quilômetro	1	2	3
h) Andar vários quarteirões	1	2	3
i) Andar um quarteirão	1	2	3
j) Tomar banho ou vestir-se	1	2	3
k) Pentear-se	1	2	3
l) Sentar-se	1	2	3
m) Escrever	1	2	3
n) Conversar	1	2	3

4 – Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com o seu trabalho ou com alguma atividade diária regular, como consequência de sua saúde física?

em cada linha faça um círculo na resposta escolhida

	Sim	Não
a) diminuiu a quantidade de tempo que dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) realizou menos tarefas do que gostaria?	1	2
c) esteve limitado no seu tipo de trabalho ou em outras atividades?	1	2
d) teve dificuldade para fazer o seu trabalho ou outras atividades (por exemplo, necessitou de um esforço extra?)	1	2

5 – Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com o seu trabalho ou outra atividade regular diária, como consequência de algum problema emocional (como sentir-se deprimido ou ansioso?)

escolhida

em cada linha faça um círculo na resposta

	Sim	Não
a) diminuiu a quantidade de tempo que dedicava ao trabalho ou outras atividades?	1	2
b) realizou menos tarefas do que gostaria?	1	2
c) não trabalhou ou não fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz?	1	2

6 – Durante as últimas 4 semanas, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais normais, em relação à família, vizinhos, amigos ou em grupo?

1	2	3	4	5
De forma nenhuma	Ligeiramente	Moderadamente	Bastante	Extremamente

7 –Quanta dor no corpo você teve durante as últimas 4 semanas?

1	2	3	4	5	6
Nenhuma	Muito leve	leve	Moderada	grave	Muito grave

8 –Durante as últimas 4 semanas, quanto a dor interferiu com o seu trabalho normal (incluindo tanto o trabalho fora de casa e dentro de casa)?

1	2	3	4	5
De maneira nenhuma	Um pouco	Moderadamente	Bastante	Extremamente

9 – Estas questões são como você se sente e como tudo tem acontecido com você durante as últimas 4 semanas. Para cada questão, por favor dê uma resposta que mais se aproxima da maneira como você se sente. Em relação as últimas 4 semanas.

(em cada linha faça um círculo na resposta

escolhida)

	O tempo todo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
a) quanto tempo você tem se sentido cheio de vigor, cheio de vontade, cheio de força	1	2	3	4	5	6
b) quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito nervosa?	1	2	3	4	5	6
c) quanto tempo você tem se sentido tão deprimido que nada pode animá-lo?	1	2	3	4	5	6
d) – Quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranquilo?	1	2	3	4	5	6
e) Quanto tempo você tem se sentido com muita energia?	1	2	3	4	5	6
f) Quanto tempo você tem se sentido melancólico e abatido?	1	2	3	4	5	6
g) Quanto tempo você tem se sentido esgotado?	1	2	3	4	5	6
h) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz?	1	2	3	4	5	6
i) Quanto tempo você tem se sentido cansado?	1	2	3	4	5	6

10. Durante as últimas 4 semanas, quanto do seu tempo a sua saúde física ou problemas emocionais interferiram com as suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, etc.)?

1 2 3 4 5
O tempo todo A maior parte do tempo Alguma parte do tempo Uma pequena parte do tempo Nenhuma parte do tempo

11. O quanto verdadeiro ou falso é **cada** uma das afirmações para você?

(em cada linha faça um círculo na resposta escolhida)

	Definitiva- mente verdadeira	A maioria das vezes verdadeiro	Não sei	A maioria das vezes falsa	Definitiva- mente falsa
a) Eu costumo adoecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas	1	2	3	4	5
b) Eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que eu conheço	1	2	3	4	5
c) Eu acho que minha saúde vai piorar	1	2	3	4	5
d) Minha saúde é excelente	1	2	3	4	5

A SUA DOR

12 – Dê uma nota de 0 a 6 para as seguintes questões

(em cada linha faça um círculo na resposta escolhida)

	Nenhuma Dor						A pior dor possível
a) sua pior dor no corpo nas últimas 4 semanas	0	1	2	3	4	5	6
b) sua média de dor nas últimas 4 semanas	0	1	2	3	4	5	6
c) sua dor neste exato momento enquanto preenche este questionário	0	1	2	3	4	5	6
d) seu grau de dor na semana passada	0	1	2	3	4	5	6

AS SUAS ATIVIDADES SOCIAIS E RECREATIVAS

13 – Quanto a sua dor atrapalha suas atividades do dia-a-dia? (numa escala de 0 a 6)

0	1	2	3	4	5	6
Não atrapalha						Atrapalha totalmente

14 – Quanto a sua dor atrapalha:

(em cada linha faça um círculo na resposta escolhida)

	Nada	Um pouco	Moderadamente	Muito	Completamente
a) quanto sua dor atrapalha seu <u>prazer</u> em participar de atividades sociais e de praticar seus hobbies	1	2	3	4	5
b) quanto sua dor atrapalha sua <u>capacidade de participar</u> de atividades sociais e de lazer	1	2	3	4	5
c) quanto sua dor atrapalha você estar com seu cônjuge, pessoas importantes para você/ familiares?	1	2	3	4	5
d) quanto sua dor atrapalha você estar com as pessoas fora de sua família?	1	2	3	4	5
e) quanto sua dor atrapalha <u>o prazer</u> que você tem de conviver com a família?	1	2	3	4	5
f) quanto sua dor atrapalha sua capacidade de planejar suas atividades?	1	2	3	4	5

15 – Quantas vezes você...

(em cada linha faça um círculo na resposta escolhida)

	Todos os dias	4 a 6 vezes por semana	2 a 3 vezes por semana	Uma vez por semana	Nunca
a) visita amigos?	1	2	3	4	5
b) encontra-se com grupos de pessoas?	1	2	3	4	5
c) desfruta de seu passatempo ou atividade favorita?	1	2	3	4	5
d) faz coisas fora de casa?	1	2	3	4	5

SEU TRABALHO

16 – Atualmente você está:

(marque com um círculo a situação correspondente)

Trabalhando remunerado em período integral	1
Trabalhando remunerado meio período	2
Aposentado	3
Demitido ou desempregado, mas à procura de emprego	4
Desempregado, não procurando emprego	5
Trabalhando em casa tempo integral	6
Estudando	7
Trabalhando como voluntário em tempo integral	8
Trabalhando como voluntário meio período	9
Em reabilitação ocupacional ou treinamento	10
Afastado por incapacidade temporária	11
Aposentado por invalidez	12
Outro.	13
Por favor, especifique: _____	

17 – Qual dos seguintes benefícios você recebe : (marque todos que se aplicam ao seu caso)

1	2	3	4	5	6	7
Auxílio-doença previdenciário	Auxílio-doença por acidente do trabalho	Auxílio-acidente	Complementação salarial pela empresa ou por fundo de pensão	Previdência ou seguro privado	Afastamento com vencimento integral de órgão governamental	Não recebo nenhum benefício ou recebo pensão

SUA SATISFAÇÃO E SUAS EXPECTATIVAS

18 – Quanto você está satisfeito com:

(em cada linha faça um círculo na resposta escolhida)

	Totalmente insatisfeito	Muito insatisfeito	Um pouco insatisfeito	Um pouco satisfeito	Muito satisfeito	Totalmente satisfeito
a) o tratamento atual da sua dor?	1	2	3	4	5	6
b) sua capacidade física para fazer o que quer?	1	2	3	4	5	6
c) os resultados gerais do seu tratamento até hoje?	1	2	3	4	5	6

CONTROLE E LIDANDO COM PROBLEMAS

19 – Dê uma nota de 0 a 6 para cada questão:

(em cada linha faça um círculo na resposta escolhida)

	Nenhum						total
a) Seu controle sobre sua vida na última semana	0	1	2	3	4	5	6
b) Sua capacidade de lidar com problemas na última semana	0	1	2	3	4	5	6
c) Seu controle sobre sua dor	0	1	2	3	4	5	6
d) Seu sucesso ao lidar com situações estressantes na última semana	0	1	2	3	4	5	6

20 – Com que frequência você fez cada uma das seguintes coisas nos últimos 6 meses como resposta a problemas com sua saúde física ou emocional? (mesmo que você não tenha tido problemas, por favor, indique o que faria se os tivesse)

(em cada linha faça um círculo na resposta escolhida)

	Nunca	Raramente	Às vezes	Freqüentemente	Muito freqüentemente
a) esperei por um milagre	1	2	3	4	5
b) decidi ficar mais tempo sozinho	1	2	3	4	5
c) afastei-me de outras pessoas	1	2	3	4	5
d) descontei em outras pessoas	1	2	3	4	5

SEU CÔNJUGE/ OUTRAS PESSOAS IMPORTANTES/ PESSOAS MAIS PRÓXIMAS

21 - Quando você está com dor quantas vezes estas pessoas ajudam você:

(em cada linha faça um círculo na resposta escolhida)

	Nunca	Raramente	Às vezes	Freqüentemente	Muito freqüentemente
a) encarregando-se de seu trabalho ou tarefas	1	2	3	4	5
b) dizendo para você ter calma	1	2	3	4	5
c) trazendo sua medicação para dor	1	2	3	4	5
d) servindo sua comida ou bebida	1	2	3	4	5

OUTRAS ATIVIDADES DIÁRIAS

22 - Os itens abaixo se referem a atividades que você realiza num dia comum. Sua saúde atualmente limita você nessas atividades? Em caso afirmativo, quanto?

(em cada linha faça um círculo na resposta escolhida)

	Sim, limita muito	Sim, limita um pouco	Não, não limita nada
a) escovar os dentes	1	2	3
b) tirar um pulôver ou uma camiseta pela cabeça	1	2	3
c) abrir uma porta usando a maçaneta	1	2	3
d) abotoar e desabotoar roupas	1	2	3

23 - As frases a seguir dizem respeito a como suas atividades diárias afetam ou poderiam afetar sua dor.

(em cada linha faça um círculo na resposta escolhida)

	Discordo total-mente	Discordo parcial-mente	Não tenho certeza	Concordo parcial-mente	Concordo total-mente
a) acho que atividade física me faz piorar	1	2	3	4	5
b) acho que me sentiria melhor fazendo atividade física	1	2	3	4	5
c) acho que para mim não tem risco fazer atividade física	1	2	3	4	5
d) acho que trabalhar poderia me fazer mal	1	2	3	4	5
e) acho que eu deveria trabalhar normalmente apesar da dor	1	2	3	4	5

SEU TRABALHO

23 - NAS ÚLTIMAS DUAS SEMANAS DE TRABALHO, por quanto tempo sua saúde física ou problemas emocionais **dificultaram a realização das seguintes tarefas?**

(em cada linha faça um círculo na resposta escolhida)

	Em nenhum momento (0%)	Algumas vezes	Metade do tempo (50%)	A maior parte do tempo	O tempo todo (100%)	Isso não se aplica ao meu trabalho
a) concentrar-se enquanto trabalha...	1	2	3	4	5	6
b) começar o dia de trabalho normalmente	1	2	3	4	5	6
c) estar perto de outras pessoas enquanto trabalha	1	2	3	4	5	6
d) realizar sempre os mesmos movimentos enquanto trabalha	1	2	3	4	5	6
e) usar ferramentas ou equipamentos manuais enquanto trabalha (p. ex.: caneta, teclado, mouse de computador, furadeira, secador de cabelo ou lixadeira)	1	2	3	4	5	6

SEUS HÁBITOS

25 - Como você descreveria seu hábito de fumar? (faça um círculo)

1	2	3	4	5	6
Nunca fumei	Costumava fumar	Fumo menos de 1 maço de cigarros por dia	Fumo de 1 a menos de 2 maços de cigarros por dia	Fumo 2 ou mais maços de cigarros por dia	Fumo charutos ou cachimbo

26 - Você toma bebidas alcoólicas (cerveja, vinho ou destilados)? (faça um círculo)

1	2	3	4
Nunca	ocasionalmente	De 1 a 3 doses por dia	4 ou mais doses por dia

27 - Você toma bebidas alcoólicas para aliviar a sua dor? (faça um círculo)

1	2	3	4
Com regularidade	Freqüentemente	Raramente	nunca

26 – Pensando no atendimento que você está recebendo para o tratamento da sua dor, como você classificaria o seguinte...

(em cada linha faça um círculo na resposta escolhida)

	Fraco	Razoável	Bom	Muito bom	Excelente
a) facilidade de marcar consultas por telefone	1	2	3	4	5
b) acompanhamento do tratamento	1	2	3	4	5
c) atenção dada ao que você tem a dizer	1	2	3	4	5
d) quantidade de tempo dispensada à você pela da equipe de saúde durante o atendimento no serviço	1	2	3	4	5
e) o resultado do tratamento e quanto isso lhe ajudou	1	2	3	4	5
f) quanto os cuidados oferecidos a você satisfazem às suas necessidades	1	2	3	4	5
g) qualidade global de cuidados e serviços	1	2	3	4	5

SOBRE VOCÊ MESMO

27 – Qual a sua idade?

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Menos de 35	35 - 39	40 - 44	45 - 49	50 - 54	55 - 59	60 - 64	65 - 69	Mais de 69

28 - Qual o seu sexo?

1	2
Masculino	Feminino

29 – Qual opção abaixo melhor descreve a cor de sua pele (assinale uma)

1	2	3	4
Branca	negra	parda	amarela

Valores máximos e mínimos do TOPS

Dimensão	Conceito	Questões	
Sintoma de dor	Experiência subjetiva de dor, isto é, intensidade da dor, sem referência a qualquer consequência dessa dor.	12 0-24	
Limitação funcional dos MMII	Limitações relacionadas à saúde na capacidade de locomover-se e fazer coisas.	13 0-6	
Incapacidade familiar/social percebida	Limitação percebida pelo paciente sobre a capacidade de realizar papel social e familiar.	14 6-30	
Incapacidade familiar/social objetiva	A extensão na qual uma pessoa relata não participação em atividades sociais e familiares específicas	15 4-20	
Incapacidade para o trabalho objetiva	Como uma pessoa é classificada incapacitada em termos de trabalho e recebe de pagamento público de incapacidade (tais como, INSS)	16,17 2-20	
Experiência total de dor	A soma dos 5 conceitos acima que descreve a dor de acordo com o modelo biopsicossocial.	12-100	
Controle da vida	Percepção do paciente do controle sobre a dor e estresse, e capacidade de resolver problemas. Pacientes que acreditam que eles podem controlar a sua dor evitam catastrofização	19 0-24	
Enfrentamento passivo	O modo como uma pessoa responde à adversidade com um estilo passivo em oposição a um estilo ativo. As estratégias de enfrentamento podem ser um importante mediador entre dor e depressão.	20 4-20	
Resposta Solícita	A extensão na qual o companheiro ou outra pessoa significativa ajuda ou realiza o papel funcional do paciente	21 4-20	
Limitações do corpo superior	Limitações relacionadas à saúde das funções do corpo superior (mais relacionada a autocuidado do que limitações funcionais gerais)	22 4-12	
Limitação para o trabalho	Porcentagem de tempo que o paciente tem dificuldade para trabalhar	24 5-30	
Evitação por medo	Crenças do paciente que atividade física e trabalho poderia aumentar a dor. Importante porque essas crenças modificam a relação entre dor e incapacidade.	23 5-25	
Satisfação do paciente com os resultados	Satisfação do paciente com o seu grau de dor, capacidade física de realização e tratamento.	18 3-18	
Satisfação com o serviço de saúde	Satisfação com o cuidado global até o presente. Preditor de adesão.	28 7-35	

Anexo I - Ficha de acompanhamento**Protocolo de Bombas**

Nome: _____ Nascimento: _____
R.G. _____ Fone: _____
Sexo: _____ Raça: _____ Estado Civil: _____ Profissão: _____

Etiologia da dor:

Duração prévia da dor:

Tipo de dor:

Nociceptiva ☐

Neuropática ☐

Mista ☐

Uso de cateter epidural:

Semanas: _____ Dose Utilizada: _____

Vas: _____ Vasc: _____

Efeitos colaterais: Náuseas ☐ Vômitos ☐ Prurido ☐ Constipação ☐

Retenção urinária ☐ Depressão Respiratória ☐ Sudorese ☐

Confusão ☐ Outros ☐ -----

Intensidade do Efeito: Leve ☐ Moderado ☐ Grave ☐

Tratamentos Prévios:Medicamentoso: ADT ☐ AINH ☐ Fenotiazídicos ☐ Analgésicos ☐RM ☐ Opióide Fraco ☐ Opióide Forte ☐Outros ☐Físicos: Fisioterapia ☐ Hidroginástica ☐ Acupuntura ☐Outros ☐Cirúrgicos: Tratamento da Causa ☐Ablativos ☐Neuroestimulação ☐

Comorbidades:

VAS inicial:

Data da colocação da bomba:

Dose inicial:

Tipo de Bomba: Mecânica ☐ Cordis ☐ Algomed ☐Gás ☐ Eletrônica ☐ Polímero ☐

REVISÕES TRIMESTRAIS

VAS:

Dose utilizada:

Medicamentos Associados: : ADT ☐ AINH ☐ Fenotiazídicos ☐ Analgésicos ☐

RM ☐ Opióide Fraco ☐ Opióide Forte ☐

Outros ☐

Tratamentos Físicos: : Fisioterapia ☐ Hidroginástica ☐ Acupuntura ☐

Outros ☐

Efeitos colaterais: Náuseas ☐ Vômitos ☐ Prurido ☐ Constipação ☐

Retenção urinária ☐ Depressão Respiratória ☐ Sudorese ☐

Confusão ☐ Outros ☐

Intensidade do Efeito: Leve ☐ Moderado ☐ Grave ☐

Revisões no sistema: Mecânicas ☐ Infecções ☐

Uso de Placebo no período: VAS_{morfina} VAS_{placebo}

9. REFERÊNCIAS

Ackerman LL, Follett KA, Rosenquist RW. Long-term outcomes during treatment of chronic pain with intrathecal clonidine or clonidine/opioid combinations. *J Pain Symptom Manage*. 2003; 26(1):668-77.

Akerman B, Arwestrom E, Post C. Local anesthetics potentiate spinal morphine antinociception. *Anesth Analg*. 1988; 67(10):943-8.

Aldrete JA, Couto da Silva JM. Leg edema from intrathecal opiate infusions. *Eur J*. 2000; 4(4):361-5.

Aldrete JA. Extended epidural catheter infusion with analgesics for patients with noncancer pain at their homes. *Reg Anesth*. 1997; 22(1):35-42.

Almeida FR, Schivo IR, Lorenzetti BB, Ferreira SH. Chronic intrathecal cannulation enhances nociceptive responses in rats. *Braz J Med Biol Res*. 2000; 33(8):949-56.

Amiot JF, Palacci JH, Vedrenne C, Pellerin M. Spinal toxicity of intrathecal route in the rat. *Ann Fr Anesth Reanim*. 1986; 5(4):462.

Anderson VC, Burchiel KJ. A prospective study of long-term intrathecal morphine in the management of chronic nonmalignant pain. *Neurosurgery*. 1999; 44(2):289-300.

Angel IF, Gould HJ, Carey ME. Intrathecal morphine pump as a treatment option in chronic pain of nonmalignant origin. *Surg Neurol*. 1998; 49(1):92-8.

Anton B, Fein J, To T, Li X, Silberstein L, Evans CJ. Immunohistochemical localization of ORL-1 in the central nervous system of the rat. *J Comp Neurol*. 1996; 368(2):229-51.

Arner S, Meyerson B.A. Reply to Howard I. fields on Can opiates relieve neuropathic pain? *Pain*. 1988b; 35:366-7.

Arner S, Meyerson BA. Lack of analgesic effect of Opioids on neuropathic and idiopathic forms of pain. *Pain*. 1988a; 33(1):11-23.

Atanassoff PG, Hartmannsgruber MW, Thrasher J, Wermeling D, Longton W, Gaeta R, Singh T, Mayo M, McGuire D, Luther RR. Ziconotide, a new N-type calcium channel blocker, administered intrathecally for acute postoperative pain. *Reg Anesth Pain Med*. 2000; 25(3):274-8.

Athanassaiadis C, Karamanis A. Akathisia after longer-term epidural use of droperidol: a case report. *Pain*. 1992; 50:203-4.

Auld AW, Maki-Jokela A, Murdoch DM. Intraspinal narcotic analgesia in the treatment of chronic pain. *Spine*. 1985; 10(8):777-81.

Baber NS, Dourish CT, Hill DR. The role of CCK, caerulein and CCK antagonists in nociception. *Pain*. 1989; 39(3):307-28.

Bach V, Carl P, Ravlo O, Crawford ME, Werner M. Potentiation of epidural opioids with epidural droperidol - a one-year retrospective study. *Anaesthesia*. 1986; 41(11):1116-9.

Ballantyne JC, Loach AB, Cair DB. Itching after epidural and spinal opiates. *Pain*. 1988; 33(2):149-60.

Behar M, Magora F, Olshwang D, Davidson JT. Epidural morphine in treatment of pain. *Lancet*. 1979; 1(8115):527-9.

Bennett G, Burchiel K, Buchser E, Classen A, Deer T, Du Pen S, Ferrante FM, Hassenbusch SJ, Lou L, Maeyaert J, Penn R, Portenoy RK, Rauck R, Serafini M, Willis KD, Yaksh T. Clinical guidelines for intraspinal infusion: report of an expert panel. PolyAnalgesic Consensus Conference 2000. *J Pain Symptom Manage*. 2000a; 20(2):S37-43.

Bennett G, Serafini M, Burchiel K, Buchser E, Classen A, Deer T, Du Pen S, Ferrante FM, Hassenbusch SJ, Lou L, Maeyaert J, Penn R, Portenoy RK, Rauck R, Willis KD, Yaksh T. Evidence-based review of the literature of intrathecal delivery of pain medication. *J Pain Symptom Manage*. 2000b; 20(2):S12-36.

Bergstrom KA, Jolkkonen J, Kuikka JT, Akerman KK, Viinamaki H, Airaksinen O, Lansimies E, Tiihonen J. Fentanyl decreases beta-CIT binding to the dopamine transporter. *Synapse*. 1998; 29(4):413-5

Bernards C, Hill H. Physical and chemical properties of drug molecules governing their diffusion through the spinal meninges. *Anesthesiology*. 1992; 77(4):750-6.

Besse D, Lombard MC, Zakac JM, Roques BP, Besson JM. Pre- and postsynaptic distribution of mu, delta and kappa opioid receptors in the superficial layers of the cervical dorsal horn of the rat spinal cord. *Brain Res*. 1990; 521(1-2):15-22.

Bilsky EJ, Inturrisi CE, Sadee W, Hruby VJ, Porreca F. Competitive and non-competitive NMDA antagonists block the development of antinociceptive tolerance to morphine, but not to selective mu or delta opioid agonists in mice. *Pain*. 1996; 68(2-3):229-37.

Blanchard J, Menk E, Ramamurty S, Hoffman J. Subarachnoid and epidural calcitonin in patients with pain due to metastatic cancer. *J Pain Symptom Manage*. 1990; 5(1):42-5.

Bonica JJ. The management of pain. 3^aed. Philadelphia: Lea & Febiger. 1993: 569-81.

Borg, PA, Krijnen HJ. Long-term intrathecal administration of midazolam and clonidine. *Clin J Pain*. 1996; 12(1):63-8.

Boviatsis EJ, Kouyialis AT, Boutsikakis I, Korfiatis S, Sakas DE. Infected CNS infusion pumps. Is there a chance for treatment without removal? *Acta Neurochir (Wien)*. 2004;146(5):463-7.

Bramanti P, D'Aleo G, Rifichi C, Alagna A, Cannata A, Sessa E, Di Bella P, Marra G. Quality of life of patients with telemetric pumps for intrathecal baclofen infusion: data and limitations of assessment scales. *Funct Neurol*. 2004; 19(4):227-31.

Brazenor GA. Long term intrathecal administration of morphine: a comparison of bolus injection via reservoir with continuous infusion by implanted pump. *Neurosurgery*. 1987; 21(4):484-91.

Brescia FJ, Portenoy RK, Ryan M, Drasnoff L, Gray G. Pain, opioid use and survival in hospitalized patients with advanced cancer. *J Clin Oncol*. 1992; 10(1):149-55.

Burm AG, Vermeulen NP, van Kleef JW, de Boer AG, Spierdijk J, Breimer DD. Pharmacokinetics of lidocaine and bupivacaine in surgical patients following epidural administration. Simultaneous investigation of absorption and disposition kinetics using stable isotopes. *Clin Pharmacokinet*. 1987; 13(3):191-203

Byas-Smith MG, Max MB, Muir J, Kingman A. Transdermal clonidine compared to placebo in painful diabetic neuropathy using a two-stage 'enriched enrollment' design. *Pain*. 1995; 60(3):267-74.

Cabbell KL, Taren JA, Sagher O. Spinal cord compression by catheter granulomas in high-dose intrathecal morphine therapy: case report. *Neurosurgery*. 1998; 42(5):1176-80.

Cascio MG, Gaiser RR, Camann WR, Venkateswaran P, Hawkins J, McCarthy D. Comparative evaluation of four different infusion rates of ropivacaine (2 mg/mL) for epidural labor analgesia. *Reg Anesth Pain Med*. 1998; 23(6):548-53.

Cescato VAS, Musolino NRC. Impacto do uso de opióides no eixo hipotálamo-hipofisário. *Dor é Coisa Séria*. 2006; 2(3):22-4.

Chambers FA, MacSullivan R. Intrathecal morphine in the treatment of chronic intractable pain. *Ir J Med Sci*. 1994; 163(7):318-21.

Chapman CR, Hill HF. Prolonged morphine self-administration and addiction liability: evaluation of two theories in a bone marrow transplant unit. *Cancer*. 1989; 63(8):1636-44.

Chauvin M, Samii K, Schermann JM, Sandouk P, Bourdon R, Viars P. Plasma pharmacokinetics of morphine after i.m., extradural and intrathecal administration. *Br J Anaesth*. 1982; 54(8):843-7.

Chen Y, Mestek A, Liu J, Hurley JA, Yu L. Molecular cloning and functional expression of a u-opioid receptor from rat brain. *Mol Pharmacol*. 1993; 44(1):8-12.

Christen C, Johnson CE, Walters JR. Stability of bupivacaine hydrochloride and hydromorphone hydrochloride during simulated epidural coadministration. *Am J Health Syst Pharm*. 1996; 53(2):170-3.

Chung CJ, Kim JS, Park HS, Chin YJ. The efficacy of intrathecal neostigmine, intrathecal morphine and their combination for post-cesarean section on analgesia. *Anesth Analg*. 1998; 87(2):341-6.

Cionelli RM. *Tradução para o português e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida do Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36)* [Tese]. São Paulo: Escola Paulista de Medicina - UNIFESP. 1997.

Clark JA, Liu L, Price M, Hersh B, Edelson M, Pasternak GW. Kappa opiate receptor multiplicity: evidence for two U50, 488-sensitive kappa 1 subtypes and a novel kappa 3 subtype. *J Pharmacol Exp Ther*. 1989; 251(2):461-8.

Classen AM, Wimbish GH, Kupiec TC. Stability of admixture containing morphine sulfate, bupivacaine hydrochloride, and clonidine hydrochloride in an implantable infusion system. *J Pain Symptom Manage*. 2004; 28(6):603-11.

Coffey RJ, Burchiel K. Inflammatory mass lesions associated with intrathecal drug infusion catheters: report and observations on 41 patients. *Neurosurgery*. 2002; 50(1):78-86.

Collis RE, Davies DW, Aveling W. Randomized comparison of combined spinal-epidural and standard epidural analgesia in labor. *Lancet*. 1995; 345(8962):1413-6.

Connor M, Yeo A, Henderson G. The effect of nociceptin on Ca²⁺ channel current and intracellular Ca²⁺ in the SH-SY5Y human neuroblastoma cell line. *Br J Pharmacol*. 1996; 118(2):205-7.

Coombs DW, Saunders RL, Gaylor M, Pageau MG. Epidural narcotic infusion reservoir: Implantation technique and efficacy. *Anesthesiology*. 1982; 56(6):469-73.

Coombs DW, Saunders RL, Gaylor MS, Block AR, Colton T, Harbaugh R, Pageau MG, Mroz W. Relief of continuous chronic pain by intraspinal narcotics infusion via an implanted reservoir. *JAMA*. 1983; 250(17):2336-9.

Coombs DW, Saunders RL, Gaylor MS, Pageau MG, Leith MG, Schaiberger C. Continuous epidural analgesia via implanted morphine reservoir. *Lancet*. 1981; 2(8243):425-6.

Corning JL. Spinal anaesthesia and local medication of the cord. *N Y Med J*. 1985; 42:483-5.

Dahl JB, Rosenberg J, Hansen BL, Hjortso NC, Kehlet H. Differential analgesic effects of low-dose epidural morphine and morphine-bupivacaine at rest and during mobilization after major abdominal surgery. *Anesth Analg*. 1992; 74(3):362-5.

Dahlstrom B. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of epidural and intrathecal morphine. *Int Anesthesiol Clin*. 1986; 24(2):29-42.

Dahm P, Nitescu P, Appelgren L. Efficacy and technical complications of long-term continuous intraspinal infusions of opioid and or bupivacaine in refractory nonmalignant pain: a comparison between the epidural and the intrathecal approach with externalized or implanted catheters and infusion pumps. *Clin J Pain*. 1998; 14(1):4-16.

Darland T, Heinricher MM, Grandy DK. Orphanin FQ/nociceptin: a role in pain and analgesia but so much more. *Trends Neurosci*. 1998; 21(5):215-21.

Davies HT, Crombie IK, Lonsdale M, Macrae WA. Consensus and contention in the treatment of chronic nerve-damage pain. *Pain*. 1991; 47(2):191-6.

Davis AM, Inturrisi CE. d-Methadone blocks morphine tolerance and N-methyl-D-aspartate induced hyperalgesia. *J Pharmacol Exp Ther*. 1999; 289(2):1048-53.

De Kock M, Gautier P, Pavlopoulou A, Jonniaux M, Lavand'homme P. Epidural clonidine or bupivacaine as the sole analgesic agent during and after abdominal surgery: a comparative study. *Anesthesiology*. 1999; 90(5):1354-62.

Devoghel JC. Small intrathecal doses of fentanyl-acetylsalicylate relieve intractable pain in man. *J Int Med Res*. 1983; 11(2):90-1.

Dickenson AH, Sullivan AF, McQuay HJ. Intrathecal etorphine fentanyl and buprenorphine on spinal nociceptive neurones in the rat. *Pain*. 1990; 42(2):227-34.

Dickenson AH, Suzuki R. Function and dysfunction of opioid receptors in the spinal cord. In Kalso E, McQuay HJ, Weisenfeld-Hallin Z (eds). *Progress in pain research and management*. Seattle: IASP Press. Cap. 2. 1999;

Dickenson AH. A cure for wind-up: NMDA receptor antagonists as potential analgesic. *Trends Pharmacol Sci*. 1990; 11(8):307-9.

Dickenson AH. Spinal cord pharmacology of pain. *Br J Anaesth*. 1995; 75(2):193-200.

Dobrydnjov I, Axelsson K, Samarutel J, Holmstrom B. Postoperative pain relief following intrathecal bupivacaine combined with intrathecal or oral clonidine. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2002; 46(7):806-14.

Dobrydnjov I, Samarutel J. Enhancement of intrathecal lidocaine by addition of local and systemic clonidine. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1999; 43(5):556-62.

Donner B, Zenz M. Transdermal fentanyl: a new step on the therapeutic ladder. *Anticancer Drugs*. 1995; 6(Suppl 3):39-43.

Donnerer J, Cardinale G, Coffey J, Lisek CA, Jardine I, Spector S. Chemical characterization and regulation of endogenous morphine and codeine in the rat. *J Pharmacol Exp Ther*. 1987; 242(2):583-87.

Dooley CP, Saad C, Valenzuela JE. Studies of the role of opioids in control of human pancreatic secretion. *Dig Dis Sci*. 1988; 33(5):598-604.

Downing JW, Williams V, Hascke R, Porte D, Woods S, Fogel K, Horn J. Rostral spread of epidural morphine. *Anesth Analg*. 1984; 63(3):375-6.

Drasner K, Sakura S, Chan VW, Bollen AW, Ciriales R. Persistent sacral sensory deficit induced by intrathecal local anesthetic infusion in the rat. *Anesthesiology*. 1994; 80(4):847-52.

Dray A, Nunan L. Supraspinal and spinal mechanisms in morphine induced inhibition of reflex urinary bladder contractions in the rat. *Neuroscience*. 1987; 22(1):281-7.

Drenger B, Magora F, Evron S, Caine M. The action of intrathecal morphine and methadone on the lower urinary tract in the dog. *J Urol*. 1986; 135(4):852-5.

Dubner R, Ruda MA. Activity dependent neuronal plasticity following tissue injury and inflammation. *Trends Neurosci.* 1992; 15(3):96-103.

Duchesnau PM, Weinstein MA, Wesolowski DP. Lumbar arachnoiditis: long term effects of intrathecal Depo-Medrol (presented at annual meeting ASNR, New Orleans, Louisiana, 1978. *Neuroradiol.* 1978; 15:244.

Duggan AW, Johnston GA. Glutamate and related amino acids in cat spinal roots, dorsal root ganglia and peripheral nerves. *J Neurochem.* 1970; 17(8):1205-8.

Duggan AW, North RA. Electrophysiology of opioids. *Pharmacol Rev.* 1984; 35:219-81.

Dullerud R, Morland TJ. Adhesive arachnoiditis after lumbar radiculography with Dimer-X and Depo-Medrol. *Radiology.* 1976; 119(1):153-5.

Dunbar SA, Yaksh TL. Spinal infusion of N-methyl-D-aspartate antagonist MK801 induces hypersensitivity to the spinal alpha-2 agonist ST91 in the rat. *J Pharmacol Exp Ther.* 1997; 281(3):1219-25.

Duthie DJ, Nimmo WS. Adverse effects of opioid analgesic drugs. *Br J Anaesth.* 1987; 59(1):61-77.

Eisenach JC, Castro MI, Dewan DM, Rose JC. Epidural clonidine analgesia in obstetrics: sheep study. *Anesthesiology.* 1989; 70(1):51-6.

Eisenach JC, De Kock M, Klimscha W. Alpha 2 adrenergic agonists for regional anesthesia: a clinical review of clonidine (1984-1995). *Anesthesiology*. 1996; 85(3):655-74.

Eisenach JC, DuPen S, Dubois M, Miguel R, Allin D. Epidural clonidine analgesia for intractable cancer pain. The Epidural Clonidine Study Group. *Pain*. 1995; 61(3):391-9.

Eisenach JC, Grice SC. Epidural clonidine does not decrease blood pressure or spinal cord blood in awake sheep. *Anesthesiology*. 1988; 68(3):335-40.

Eisenach JC, Hood DD, Curry R. Phase I human safety assessment of intrathecal neostigmine containing methyl- and propylparabens. *Anesth Analg*. 1997; 85(4):842-6.

Ellis DJ, Millar WL, Reisner LS. A randomized double-blind comparison of epidural versus intravenous fentanyl infusion for analgesia after cesarean section. *Anesthesiology*. 1990; 72(6):981-6.

Erdine S, Yucel A, Ozyalcin S, Ozyuvaci E, Talu GK, Ahiskali B, Apak H, Savci N. Neurotoxicity midazolam in the rabbit. *Pain*. 1999; 80(1-2):419-23.

Erichsen CJ, Sjøvall J, Kehlet H, Hedlund C, Arvidsson T. Pharmacokinetics and analgesic effect of ropivacaine during continuous epidural infusion for postoperative pain relief. *Anesthesiology*. 1996; 84(4):834-42.

Etches RC, Gammer TL, Cornish R. Patient controlled epidural analgesia after thoracotomy: a comparison of meperidine with and without bupivacaine. *Anesth Analg.* 1996; 83(1):81-6.

Evans CJ, Keith DE, Morrisson H, Magendzo K, Edwards RH. Cloning of a delta receptor by functional expression. *Science.* 1992; 258(5090):1952-5.

Evans KR, Carrie LE. Continuous epidural infusion of bupivacaine in labour-a simple method. *Anaesthesia.* 1979; 34(4):310-5.

Evans W. Intracanal epidural injection in the treatment of sciatica. *Lancet.* 1930; 16:1225-8.

Faris PL, Komisaruk BR, Watkins LR, Mayer DJ. Evidence for the neuropeptide cholecystokinin as an antagonist of opiate analgesia. *Science.* 1983; 219(4582):310-2.

Feldman JM, Chapin-Robertson K, Turner J. Do agents used to epidural analgesia have antimicrobial properties? *Reg Anesth.* 1994; 19(1):43-7.

Ferreira SH, Lorenzetti BB, Correa FM. Central and peripheral anti-analgesic action of aspirin-like drugs. *Eur J Pharmacol.* 1978; 53(1):39-48.

Fields HL. Can opiates relieve neuropathic pain? *Pain.* 1988; 35(3):365-7.

Filliol D, Ghozland S, Chluba J, Martin M, Matthes HW, Simonin F, Befort K, Gaveriaux-Ruff C, Dierich A, LeMeur M, Valverde O, Maldonado R, Kieffer BL. Mice deficient for delta- and mu-opioid receptors exhibit opposing alterations of emotional responses. *Nat Genet.* 2000; 25(2):195-200.

Fiore CE, Castorina F, Malatino LS, Tamburino C. Antalgic activity of calcitonin: Effectiveness of the epidural and subarachnoid routes in man. *Int J Clin Pharmacol Res.* 1983; 3(4):257-60.

Foley KM, Inturrisi CE. Analgesic drug therapy in cancer pain: principles and practice. *Med Clin North Am.* 1987; 71(2):207-32.

Follett KA, Hitchon PW, Piper J, Kumar V, Clamon G, Jones MP. Response of intractable pain to continuous intrathecal morphine: A retrospective study. *Pain.* 1992; 49(1):21-5.

France RD, Urban BJ, Keefe FJ. Long-term use of narcotic analgesics in chronic pain. *Soc Sci Med.* 1984; 19(12):1379-82.

Gaiser RR, Venkateswaren P, Cheek TG, Persiley E, Buxbaum J, Hedge J, Joyce TH, Gutsche BB. Comparison of 0.025% ropivacaine and bupivacaine for epidural analgesia for labor and vaginal delivery. *J Clin Anesth.* 1997; 9(7):564-8.

Gardner WJ, Goebert HW Jr, Sehgal AD. Intraspinal corticosteroids in the treatment of sciatica. *Trans Am Neurol Assoc.* 1961;86:214-5.

Gentili M, Bernard JM, Bonnet F. Adding clonidine to lidocaine for intravenous regional anesthesia prevents tourniquet pain. *Anesth Analg*. 1999; 88(6):1327-30.

Glynn CJ, Mather LE, Cousins MJ, Wilson PR, Graham JR. Spinal narcotics and respiratory depression. *Lancet*. 1979; 2(8138):356-7.

Gohil K, Bell JR, Ramachandran J, Miljanich GP. Neuroanatomical distribution of receptors for a novel voltage-sensitive calcium-channel antagonist, SNX-230 (omega-conopeptide MVIIC). *Brain Res*. 1994; 653(1-2):258-66.

Goldstein NP, McKenzie BF, McGuckin WF. Changes in cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis after treatment with intrathecal methylprednisolone acetate: a preliminary report. *Mayo Clin Proc*. 1962; 37:657-68.

Good A, Westbrook R. Effects of a microinjection of morphine into the amygdala on the acquisition and expression of conditioned fear and hypoalgesia in rats. *Behav Neurosci*. 1995; 109(4):631-41.

Gourlay GK, Plummer JL, Cherry DA, Onley MM, Parish KA, Wood MM, Cousins MJ. Comparison of intermittent bolus with continuous infusion of epidural morphine in the treatment of severe cancer pain. *Pain*. 1991; 47(2):135-40

Goyagi T, Tanaka M, Nishikawa T. Oral clonidine premedication enhances postoperative analgesia by epidural morphine. *Anesth Analg.* 1999; 89(6):1487-91.

Gracies JM, Nance P, Elovic E, McGuire J, Simpson DM. Traditional pharmacological treatments for spasticity. Part II: General and regional treatments. *Muscle Nerve Suppl.* 1997; 6:S92-120.

Gregory MA, Brock-Utne JG, Bux S, Downing JW. Morphine concentration in brain and spinal cord after subarachnoid morphine injection in baboons. *Anesth Analg.* 1985; 64(9):929-32.

Grimmond TR, Brownridge P. Antimicrobial activity of bupivacaine and pethidine. *Anaesth Intensive Care.* 1986; 14(4):418-20.

Grip G, Svensson BA, Gordh T Jr, Post C, Hartvig P. Histopathology and evaluation of potentiation of morphine-induced antinociception by intrathecal droperidol in the rat. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1992; 36(2):145-52.

Grossman A. Opioids and stress in man. *J Endocrinol.* 1988; 119(3):377-81.

Gruner W, Silva LR. Omega-conotoxin sensitivity and presynaptic inhibition of glutamatergic sensory neurotransmission in vitro. *J Neurosci.* 1994; 14(5 Pt 1):2800-8.

Guevara U, Aldrete JA, Delille R. Evaluación de la neurotoxicidad de la indometacina administrada en forma crónica en el espacio intratecal a ratas. *Rev Esp Dolor*. 2000; 7: 86-9.

Guinard JP, Carpenter RL, Chassot PG. Epidural and intravenous fentanyl produce equivalent effects during major surgery. *Anesthesiology*. 1995; 82(2):377-82.

Gürün MS, Leinbach R, Moore L, Lee CS, Owen MD, Eisenach JC. Studies on the safety of glucose and paraben-containing neostigmine for intrathecal administration. *Anesth Analg*. 1997; 85(2):317-23.

Gustafsson LL, Post C, Edvardsen B, Ramsay CH. Distribution of morphine and meperidine after intrathecal administration in rat and mouse. *Anesthesiology*. 1985; 63(5):483-9.

Hammond DL, Drower EJ. Effects of intrathecally administered THIP, baclofen and muscimol on nociceptive threshold. *Eur J Pharmacol*. 1984; 103(1-2):121-5.

Hao JX, Xu IS, Wiesenfeld-Hallin Z, Xu XJ. Anti-hyperalgesic and anti-allodynic effects of intrathecal nociceptin/orphanin FQ in rats after spinal cord injury, peripheral nerve injury and inflammation. *Pain*. 1998; 76(3):385-93.

Harbaugh RE, Coombs DW, Saunders RL, Gaylor M, Pageau M. Implanted continuous epidural morphine infusion system. Preliminary report. *J Neurosurg.* 1982; 56(6):803-6.

Hassenbusch S, Burchiel K, Coffey RJ, Cousins MJ, Deer T, Hahn MB, Pen SD, Follett KA, Krames E, Rogers JN, Sagher O, Staats PS, Wallace M, Willis KD. Management of intrathecal catheter-tip inflammatory masses: a consensus statement. *Pain Med.* 2002b; 3(4):313-23.

Hassenbusch S, Gunes S, Wachsman S, Willis K, Dean MD. Intrathecal clonidine in the treatment of Intractable pain: a phase I/II study. *Pain Med.* 2002a; 3(2):85-91.

Hassenbusch SJ, Pillay PK, Magdinec M, Currie K, Bay JW, Covington EC, Tomaszewski MZ. Constant infusion of morphine for intractable cancer pain using an implanted pump. *J Neurosurg.* 1990; 73(3):405-9.

Hassenbusch SJ, Portenoy RK. Current practices in intraspinal therapy – a survey of clinical trends and decision making. *J Pain Symptom Manage.* 2000; 20(2):S4-11.

Hassenbusch SJ, Stanton-Hicks M, Covington EC, Walsh JG, Guthrey DS. Long-term intraspinal infusions of opioids mu the treatment of neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage.* 1995; 10(7):527-43.

Hassenbusch SJ, Stanton-Hicks MD, Soukup J, Covington EC, Boland MB. Sufentanil citrate and morphine/bupivacaine as alternative agents in chronic epidural infusions for intractable non-cancer pain. *Neurosurgery*. 1991; 29(1):76-81.

Hassenbusch SJ. Portenoy RK. Cousins M. Buchser E. Deer TR. Du Pen SL. Eisenach J. Follett KA. Hildebrand KR. Krames ES. Levy RM. Palmer PP. Rathmell JP. Rauck RL. Staats PS. Stearns L. Willis KD. Polyanalgesic Consensus Conference 2003: an update on the management of pain by intraspinal drug delivery-- report of an expert panel. *J Pain Symptom Manage*. 2004 ;27(6):540-63.

Henderson G, McKnight AT. The orphan opioid receptor and its endogenous ligand-nociceptin/orphanin FQ. *Trends Pharmacol Sci* 1997; 18:293-300

Herman RM, D'Luzansky SC, Ippolito R. Intrathecal baclofen suppresses central pain in patients with spinal lesions. *Clin J Pain*. 1992; 8(4):338-45.

Hertz A. Opiates, opioids and their reception in the modulation of pain. *Acta Neurochir*. 1987; 38(Suppl):36-40.

Heusner AP. Nontuberculous spinal epidural infections. *N Eng J Med*. 1948; 239:845-54.

Hildebrand KR, Elsberry DD, Hassenbusch SJ. Stability and compatibility of morphine-clonidine admixtures in an implantable infusion system. *J Pain Symptom Manage*. 2003a; 25(5):464-71.

Hildebrand KR, Elsberry DE, Anderson VC. Stability and compatibility of hydromorphone hydrochloride in an implantable infusion system. *J Pain Symptom Manage*. 2001b; 22(6):1042-7.

Hill CS Jr. Relationship among cultural, educational and regulatory agency influence on optimum cancer pain treatment. *J Pain Symptom Manage*. 1990; 5(1 Suppl):S37-45.

Hood DD, Mallak KA, Eisenach JC, Tong C. Interaction between intrathecal neostigmine and epidural clonidine in human volunteers. *Anesthesiology*. 1996; 85(2):315-25.

Howlett TA, Rees LH. Endogenous opioid peptides and hypothalamo-pituitary junction. *Annu Rev Physiol*. 1986; 48:527-36.

Hughes J, Smith TW, Kosterlitz HW. Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. *Nature*. 1975; 258(5536):577-80.

Hwang JH, Yaksh TL. The effect of GABA receptor agonists on tactile allodynia in a surgically induced neuropathic pain model in the rat. *Pain*. 1997; 70(1):15-22.

Hylden JL, Thomas DA, Iadarola MJ, Nahin RL, Dubner R. Spinal opioid analgesic effects are enhanced in a model of unilateral inflammation/hyperalgesia: possible involvement of noradrenergic mechanisms *Eur J Pharmacol.* 1991; 194(2-3):135-43.

Jacobson L, Chabal C, Brody MC, Ward RJ, Wasse L. Intrathecal methadone: a dose-response study and comparison with intrathecal morphine 0.5 mg. *Pain.* 1990; 43(2):141-8.

Jadad AR, Carroll D, Glynn CJ, Moore RA, McQuay HJ. Morphine responsiveness of chronic pain: double-blind randomized crossover study with patient-controlled analgesia. *Lancet.* 1992; 339(8806):1367-71.

Jaffe JH, Martin WR. Opioid analgesics and antagonists. In Gilman AF, Rall TW, Nies AS, Taylor P (ed.). *The pharmacological basis of therapeutics.* 8^a ed. New York: Pergamon Press. 1990; 485-521.

Jarvik LF, Simpson JH, Guthrie D, Liston EH. Morphine, experimental pain and psychological reactions. *Psychopharmacology.* 1981; 75(2):124-31.

Jasmin L, Wu MV, Ohara PT. GABA puts a stop to pain. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord.* 2004; 3(6):487-505.

Jia YP, Linden D, Serie J, Seybold V. Nociceptin/orphanin FQ binding increases in superficial laminae of the rat spinal cord during persistent peripheral inflammation. *Neurosci Lett.* 1998; 250(1):21-4.

Johansen MJ, Satterfield WC, Baze WB, Hildebrand KR, Gradert TL, Hassenbusch SJ. Continuous intrathecal infusion of hydromorphone: safety in the sheep model and clinical implications. *Pain Med.* 2004; 5(1):14-25.

Johnson A, Ryan MD, Roche J. Depo-Medrol and myelographic arachnoiditis. *Med J Aust.* 1991; 155(1):18-20.

Jones TF, Feler CA, Simmons BP, Melton K, Craig AS, Moore WL, Smith MD, Schaffner W. Neurologic complications including paralysis after a medication error involving implanted intrathecal catheters. *Am J Med.* 2002; 112(1):31-6.

Kaiko RF, Wallenstein SL, Rogers AG, Grabinski PY, Houde RW. Narcotics in the elderly. *Med Clin North Am.* 1982; 66(5):1079-89.

Kaiko RF, Benziger DP, Fitzmartin RD, Burke BE, Reder RF, Goldenheim PD. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships of controlled-release oxycodone. *Clin Pharm Ther.* 1996; 59(1):52-61.

Kalin NH, Shelton SE. Defensive behaviors in infant rhesus monkeys: environmental cues and neurochemical regulation. *Science.* 1989; 243(4899):1718-21.

Kamei J, Iwamoto Y, Misawa M, Nagase H, Kasuya Y. Antinociceptive effect of L-arginine in diabetic mice. *Eur J Pharmacol.* 1994; 254(1-2):113-7.

Kamen GF, Erdman GL. Subdural administration of hydrocortisone in multiple sclerosis: effect of ACTH. *J Am Geriatr Soc.* 1953; 1(11):794-804.

Kames LD, Naliboff BD, Heinrich RL, Schag CC. The Chronic illness Problem Inventory: Problem-oriented psychosocial assessment of patients with chronic illness. *Int J Psychiatry Med.* 1984; 14(1):65-75.

Kamran S, Wright B. Complications of Intrathecal Drug Delivery Systems. *Neuromodulation.* 2001; 4(3):111-115.

Kanoff RB. Intraspinal delivery of opiates by an implantable programmable pump in patients with chronic, intractable pain of nonmalignant origin. *J Am Osteopath Assoc.* 1994; 94(6):487-93.

Karavelis A, Foroglou G, Selviaridis P, Fountzilas G. Intraventricular administration of morphine for control of intractable cancer pain in 90 patients. *Neurosurgery.* 1996; 39(1):57-61.

Kawabata A, Nishimura Y, Takagi H. L-leucyl-L-arginine, naltrindole and D-arginine block antinociception elicited by L-arginine in mice with carrageenin-induced hyperalgesia. *Br J Pharmacol.* 1992; 107(4):1096-101.

Kolb L. Types and characteristics of drug addicts. *Ment Hygiene.* 1925; 9:300.

Kosterlitz HW. Opioids peptides and their receptors. *Proc R Soc Lond Bio Sci.* 1985; 225(1238):27-40.

Kramer, T.H., Shook, J.E., Kazmiersky, W, Aires E.A., Wire, W.S., Hruby, V.J., Burks, T.F. Novel peptidic Mu opioid antagonists: pharmacology characterization *in vitro* and *in vivo*. *J Pharmacol Exp Ther*. 1989, 249(2):544-51.

Krames ES, Gershow J, Glassberg A. Continuous infusion of spinally administered narcotics for the relief of pain due to malignant disorders. *Cancer*. 1985; 56(3): 696-702.

Krames ES, Lanning RM. Intrathecal infusional analgesia for nonmalignant pain: analgesic efficacy of intrathecal opioid with or without bupivacaine. *J Pain Symptom Manage*. 1993; 8(8): 539-48.

Krames ES. Intraspinal opioid therapy for chronic nonmalignant pain: current practice and clinical guidelines *Pain Symptom Manage*. 1996; 11(6):333-52.

Kreek MJ, Schechter AJ, Gutjahr CL, Hecht M. Methadone use in patients with chronic renal disease. *Drug Alc Dep*. 1980; 5(3):197-205.

Kroin JS, Ali A, York M, Penn RD. The distribution of medication along the spinal canal after chronic intrathecal administration. *Neurosurgery*. 1993; 33(2):226-30.

Kroin JS, McCarthy RJ, Penn RD, Lubenow TR, Ivankovich AD. Intrathecal clonidine and tizanidine in conscious dogs: comparison of analgesic and hemodynamic effects. *Anesth Analg*. 1996; 82(3):627-35.

Kroin JS, Schaefer RB, Penn RD. Chronic intrathecal administration of dexamethasone sodium phosphate: pharmacokinetics and neurotoxicity in an animal model. *Neurosurgery*. 2000; 46(1):178-82.

Krukowsky JA, Hood DD, Eisenach JC. Intrathecal neostigmine for post-cesarean section analgesia: dose response. *Anesth Analg*. 1997; 84:1269-75.

Kumar K, Hunter G, Demeria DD. Calculation methods for the continuous intrathecal infusion of a solution containing two or three drugs. *Eur J Pain*. 2002; 6(1):49-54.

Langsam A. Spinal cord compression by catheter granulomas in high-dose intrathecal morphine therapy: case report. *Neurosurgery*. 1999; 44(3):689-91.pg181

Lauretti GR, de Oliveira R, Reis MP, Juliao MC, Pereira NL. Study of three different doses of epidural neostigmine coadministered with lidocaine for postoperative analgesia. *Anesthesiology*. 1999; 90(6):1534-8.

Lauretti GR, Reis MP, Prado WA, Klamt JG. Dose-response study of intrathecal morphine versus intrathecal neostigmine, their combination, or placebo for postoperative analgesia in patients undergoing anterior and posterior vaginoplasty. *Anesth Analg*. 1996; 82(6):1182-7.

Leavens ME, Hill CS, Cech DA, Weyland JB, Weston JS. Intrathecal and intraventricular morphine for pain in cancer patients: Initial study. *J Neurosug.* 1982; 56(2):241-5.

Lewis JR. Evaluation of new analgesics. Butorphanol and nalbuphine. *JAMA.* 1980; 243(14):1465-7.

Li DF, Bahar M, Cole G, Rosen M. Neurological toxicity of the subarachnoid infusion of bupivacaine, lidocaine or 2-chlorprocaine in the rat. *Br J Anaesth.* 1985; 57(4):424-9.

Lin TY. *Avaliação de um programa educacional multidisciplinar em pacientes com distúrbios ósteo-musculares relacionados ao trabalho (DORT)* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2002.

Lind G, Meyerson BA, Winter J, Linderöth B. Intrathecal baclofen as adjuvant therapy to enhance the effect of spinal cord stimulation in neuropathic pain: a pilot study. *Eur J Pain.* 9:237-83.

Lombard MC, Besson JM. Attempts to gauge the relative importance of pre and postsynaptic effects of morphine on the transmission of noxious messages in the dorsal horn of the rat spinal cord. *Pain.* 1989; 37(3):335-45.

Love JG. Continuous subarachnoid drainage for meningitis by means of a ureteral catheter. *JAMA.* 1935; 104:1595-7.

Lund C, Mogensen T, Hjortso NC, Kehlet H. Systemic morphine enhances spread of sensory analgesia during postoperative epidural bupivacaine infusion. *Lancet*. 1985; 2(8465):1156-7.

Magnuson DS, Sullivan AF, Simonnet G, Roques BP, Dickenson AH. Differential interactions of cholecystikinin and FLFQPQRF-NH₂ with h and 5 opioid antinociception in rat spinal cord. *Neuropeptides*. 1990; 16(4):213-8.

Malinovsky JM, Cozian A, Lepage JY, Mussini JM, Pinaud M, Souron R. Ketamine and midazolam neurotoxicity in the rabbit. *Anesthesiology*. 1991; 75(1):91-7.

Mandaus L, Blomberg R, Hammar E. Long term epidural morphine analgesia. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1982; 74(Suppl):149-50.

Mansour A, Fox C, Akil H, Watson S. Opioid-receptor mRNA expression in the rat CNS: anatomical and functional implications. *Trends Neurosci*. 1995; 18(1):22-9.

Mao J, Price DD, Mayer DJ. Mechanisms of hyperalgesia and morphine tolerance: A current view of their possible interactions. *Pain*. 1995; 62(3):259-74.

Marek GJ, Aghajanian GK. 5-Hydroxytryptamine-induced excitatory postsynaptic currents in neocortical layer V pyramidal cells: suppression by mu-opiate receptor activation. *Neuroscience*. 1998; 86(2):485-97.

Markham A, Faulds D. Ropivacaine: a review its pharmacology and therapeutic use in regional anesthesia. *Drugs*. 1996; 52(3):429-49.

Marquez JO, Souza MC. Dor em idosos. In Teixeira MJ, Braum JL, Marquez JO, Lin TY (eds.). *Dor: contexto interdisciplinar*. Curitiba: Editora Maio; 2003. 821-6.

Max MB, Schafer SC, Culnane M, Smoller B, Dubner R, Gracely RH. Amitriptyline, but not lorazepam, relieves postherpetic neuralgia. *Neurology*. 1988; 38(9):1427-32.

McGaugh JL. Memory--a century of consolidation. [Review] [51 refs] [Journal Article. *Science*. 2000; 287(5451):248-51.

McQuay HJ, Sullivan AF, Smallman K, Dickenson AH. Intrathecal opioids, potency and lipophilicity. *Pain*. 1989; 36(1):111-5.

Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: Major properties and scoring methods. *Pain*. 1975; 1(3):277-99.

Mercadante, S. Salvaggio L, Dardanoni G, Agnello A, Garofalo S. Dextropropoxyphene versus morphine in opioid-naive cancer patients with pain. *J Pain Symptom Manage*. 1998; 15(2):76-81.

Meunier JC, Mollereau C, Toll L, Suaudeau C, Moisand C, Alvinerie P, Butour JL, Guillemot JC, Ferrara P, Monsarrat B, et al. Isolation and structure of the endogenous agonist of opioid receptor-like ORL1 receptor. *Nature*. 1995; 377(6549):532-5.

Mollenholt P, Rawal N, Gordh T Jr, Olsson Y. Intrathecal and epidural somatostatin for patients with cancer. *Anesthesiology*. 1994; 81(3):534-42.

Molloy AR. Implanted drug delivery systems: optimizing outcomes. Pain, 2002 – an Updated Review. Refresher Course Syllabus - International Association for the Study of Pain. Seattle: IASP Press, p. 225-33. 2002.

Moulin DE, Iezzi A, Amireh R, Sharpe WK, Boyd D, Merskey H.. Randomised trial of oral morphine for chronic non cancer pain. *Lancet*. 1996; 347(8995):143-7.

Naji P, Farschtschian M, Wilder-Smith OH, Wilder-Smith CH. Epidural droperidol and morphine for postoperative pain. *Anesth Analg*. 1990; 70(6):583-8.

Napier T, Mitrovic I. Opioid modulation of ventral pallidal inputs. *Ann N Y Acad Sci*. 1999; 877:176-201

Nelson DA, Landau WM. Intraspinal steroids: history, efficacy, accidentality, and controversy with review of United States Food and Drug Administration reports. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;70(4):433-43.

Nichols ML, Bian D, Ossipov MH, Lai J, Porreca F. Regulation of antiallodynic efficacy by CCK in a model of neuropathic pain in rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 1995; 275(3):1339-45.

Nitescu P, Appelgren L, Linder LE, Sjöberg M, Hultman E, Curelaru I. Epidural versus intrathecal morphine-bupivacaine: assessment of consecutive treatments in advanced cancer pain. *J Pain Symptom Manage*. 1990; 5(1):18-26.

Nordberg G. Pharmacokinetic aspects of spinal morphine analgesia. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1984; 79(Suppl):1-38.

North RB, Cutchis PN, Epstein JA, Long DM. Spinal cord compression complicating subarachnoid infusion of morphine: case report and laboratory experience. *Neurosurgery*. 1991; 29(5):778-84.

Nubourgh Y, Moore J. Calculation methods for the continuous intrathecal infusion of a solution containing two or three drugs. *Eur J Pain*. 2002;6(1):49-54.

Ochs G, Loew M, Tonn J, Toyka K. Distribution, tolerability and tissue compatibility of intrathecal tizanidine in the sheep. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1998; 42(7):786-93.

Olivera BM, Gray WR, Zeikus R, McIntosh JM, Varga J, Rivier J, de Santos V, Cruz LJ. Peptide neurotoxins from fish-hunting cone snails *Science*. 1985; 230(4732):1338-43.

Omoigui S. *The pain drugs handbook*. 1995; St. Louis: Mosby.

Onofrio BM, Yaksh TL, Amold PG. Continuous low-dose intrathecal morphine administration in the treatment of chronic pain of malignant origin. *Mayo Clin Proc.* 1981; 56(8):516-20.

Onofrio BM, Yaksh TL. Long-term pain relief produced by intrathecal morphine infusion in 53 patients. *J Neurosurg.* 1990; 72(2):200-9.

Ossipov MH, Lopez Y, Bian D, Nichols ML, Porreca F. Synergistic antinociceptive interactions of morphine and clonidine in rats with nerve-ligation injury. *Anesthesiology.* 1997; 86(1):196-204.

Paice JA, Penn RD, Kroen JS. Intrathecal octreotide for relief of intractable non-malignant pain: 5-year experience with two cases. *Neurosurgery.* 1996b; 38(1):203-7.

Paice JA, Penn RD, Shott S. Intraspinal morphine for chronic pain: a retrospective, multicenter study. *J Pain Symptom Manage.* 1996a; 11(2):71-80.

Pan HL, Chen SR, Eisenach JC. Intrathecal clonidine alleviates allodynia in neuropathic rats: interaction with spinal muscarinic and nicotinic receptors. *Anesthesiology.* 1999; 90(2):509-14.

Pan HL, Chen SR, Eisenach JC. Role of spinal NO in antiallodynic effect of intrathecal clonidine in neuropathic rats. *Anesthesiology.* 1998; 89(6):1518-23.

Pasternak GW. Pharmacological mechanisms of opioid analgesics. *Clin Neuropharmacology.* 1993; 16(1):1-18.

Patt RB. Control of pain associated with advanced malignancy. In Aronoff GM. *Evaluation and treatment of chronic pain*. 2^a ed. 1992; Baltimore: Williams and Wilkins. p. 313-39.

Pellerin M, Hardy F, Abergel A, Boule D, Palacci JH, Babinet P, Wingtin LN, Glowinski J, Amiot JF, Mechali D, et al. [Chronic refractory pain in cancer patients. Value of the spinal injection of lysine acetylsalicylate. 60 cases]. *Presse Med*. 1987;16(30):1465-8.

Peluso J, LaForge KS, Matthes HW, Kreek MJ, Kieffer BL, Gaveriaux-Ruff C. Distribution of nociceptin/orphanin FQ receptor transcript in human central nervous system and immune cells. *J Neuroimmunol*. 1998; 81(1-2):184-92.

Peng P, Massicotte EM. Spinal cord compression from intrathecal catheter-tip inflammatory mass: case report and a review of etiology. *Reg Anesth Pain Med*. 2004; 29(3):237-42.

Penn RD, Paice JA, Gottschalk W, Ivankovich AD. Cancer pain relief using chronic morphine infusion: Early experience with a programmable implanted drug pump. *J Neurosurg*. 1984; 61920:302-6.

Penn RD, Paice JA, Kroin JS. Octreotide: a potent new non-opiate analgesic for intrathecal infusion. *Pain*. 1992; 49(1):13-9.

Penn RD, Paice JA. Adverse effects associated the intrathecal administration of ziconitida. *Pain*. 2000; 85(1-2):291-6.

Penn RD, Paice JA. Chronic intrathecal morphine for intractable pain. *J Neurosurg*. 1987; 67(2):182-6.

Perren F, Buchser E, Chedel D, Hirt L, Maeder P, Vingerhoets F. Spinal cord lesion after long-term intrathecal clonidine and bupivacaine treatment for the management of intractable pain. *Pain*. 2004; 109(1-2):189-94.

Perry S, Heidrich G. Management of pain during debridement; a survey of US burn units. *Pain*. 1982; 13(3):267-80.

Pert CB, Snyder S. Opiate receptors demonstration in nervous tissue. *Science*, 1976; 179(77):1011-4.

Petts HV, Pleuvry BJ. Interactions of morphine and methotrimeprazine in mouse and man with respect to analgesia, respiration and sedation. *Br J Anaesth*. 1983; 55(5):437-41.

Pilcher WH, Joseph SA, McDonald JV. Immunocytochemical localization of pro-opiomelanocortin neurons in human brain areas subserving stimulation analgesia. *J Neurosurg*. 1988; 68(4):621-9.

Pimenta CAM, Teixeira MJ. McGill Pain Questionnaire: adaptation into the portuguese language. *Rev Bras Anesthesiol*. 1977; 47:177-86.

Pimenta CAM, Teixiera MJ, Correa CF, Muller FS, Góes FCG, Marcon RM. Opiáceo intratecal na dor crônica não neoplásica. *Arq Neuropsiquiatr*. 1998; 56(3-A):398-405.

Poletti CE, Cohen AM, Todd DP, Quemann RG, Sweet WH, Zervas NT. Cancer pain relieved by long-term epidural morphine with permanent indwelling systems for self-administration. *J Neurosurg.* 1981; 55(4):581-4.

Portenoy RK, Foley KM, Inturrisi CE. The nature of opioid responsiveness and its implications for neuropathic pain: new hypotheses derived from studies of opioid infusions. *Pain.* 1990; 43(3):273-86.

Portenoy RK, Foley KM. Chronic use of opioid analgesics in non-malignant pain: report of 38 cases. *Pain.* 1986; 25(2):171-86.

Portenoy RK. Opioid therapy for chronic nonmalignant pain: a review of the critical issues. *J Pain Symptom Manage.* 1996;11(4):203-17.

Porter J, Jick H. Addiction rare in patients treated with narcotics. *N Engl J Med.* 1980; 302(2):123.

Portoghese PS, Larson DL, Sultana M, Takemori AE. Opioid agonist and antagonist activities of morphindoles related to naltrindole. *J Med Chem.* 1992; 35(23):4325-9.

Prager JP. Neuraxial medication delivery: the development and maturity of a concept for treating chronic pain of spinal origin. *Spine.* 2002; 27(22):2593-605.

Presley R; Staats P; Charapata S; Mayo M; Ellis D; McGuire D. Placebo response in chronic malignant and nonmalignant Pain. *Ann Neurol.* 1999; 46(3):505.

Quiding H, Lundqvist G, Boreus LO, Bondesson U, Ohrvik J. Analgesic effect and plasma concentrations of codeine and morphine after two dose levels of codeine following oral surgery. *Eur J Clin Pharmacol*. 1993; 44(4):319-23.

Quirarte GL, Galvez R, Roozendaal B, McGaugh JL. Norepinephrine release in the amygdala in response to footshock and opioid peptidergic drugs. *Brain Res*. 1998; 808(2):134-40.

Rahman W, Dashwood MR, Fitzgerald M, Aynsley-Green A, Dickenson AH. Postnatal development of multiple opioid receptors in the spinal cord and development of spinal morphine analgesia. *Brain Res Dev Brain Res*. 1998; 108(1-2):239-54.

Rainov NG, Heidecke V, Burkert W. Long-term intrathecal infusion of drug combinations for chronic back and leg pain. *J Pain Symptom Manage*. 2001; 22(4):862-71.

Rang HP, Dale MM. *Pharmacology*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1991.

Rawal N, Nuutinen L, Raj PP, Lovering SL, Gobuty AH, Hargardine J, Lehmkuhl L, Herva R, Abouleish E. Behavioral and histopathology effect following intrathecal administration of butorphanol, sufentanil, and nalbuphine in sheep. *Anesthesiology*, 1991; 75:1025-34.

Rayport M. Experience in the management of patients medically addicted to narcotics. *JAMA*. 1954; 156:184.

Ready LB, Plumber MH, Fink BR, Sumi SM. Intrathecal local anesthetic toxicity in rabbits. *Anesthesiology*. 1983; 59:A187.

Ready LB, Plumber MH, Haschke RH. Neurotoxicity of intrathecal local anesthetic in rabbits. *Anesthesiology*. 1985; 63:364-70.

Regnard CFK, Badger C. Opioids, sleep and the time of death. *Palliative Med*. 1987; 1:107-10.

Reinscheid RK, Nothacker HP, Bourson A, Ardati A, Henningsen RA, Bunzow JR, Grandy DK, Langen H, Monsma FJ Jr, Civelli O. Orphanin FQ: a neuropeptide that activates an opioidlike G protein-coupled receptor. *Science*. 1995; 270(5237):792-4.

Reisine T, Pasternak G. Analgésicos e antagonistas opióides. In Gillmam, A.F. et al (eds). *Bases farmacológicas da terapêutica*. 9ª ed. New York: McGraw, 1996. p. 427-64.

Riedl M, Shuster S, Vulchanova L. Orphanin FQ/nociceptin immunoreactive nerve fibers parallel those containing endogenous opioids in rat spinal cord. *Neuroreport*. 1996; 7(8):1369-72.

Rinaldi RC, Steindler EM, Wilford BB, Goodwin D. Clarification and standardization of substance abuse terminology. *JAMA*. 1988; 259(4):555-7.

Roche J. Steroid-induced arachnoiditis. *Med J Aust*. 1984; 140(5):281-4.

Rogano LA. Sistemas de infusão de fármacos. In Greve JMDA. *Diagnóstico e tratamento da lesão da medula espinal*. 2001; São Paulo: Roca. p. 304-13.

Rogers WH, Wittink H, Wagner A, Cynn D, Carr DB. Assessing individual outcomes during outpatient, multidisciplinary chronic pain treatment by means of an augmented SF-36. *Pain Med*. 2000; 1(1):44-54.

Rosner B. *Fundamentals of biostatistics*. 2ed. 1986; Boston: PWS Publishers. 584p.

Roth A, Keren G, Gluck A, Braun S, Laniado S. Comparison of nalbuphine hydrochloride versus morphine sulfate for acute myocardial infarction with elevated pulmonary artery wedge pressure. *Am J Cardiol*. 1988; 62(9):551-5.

Rudich Z, Peng P, Dunn E, McCartney C. Stability of clonidine in clonidine-hydromorphone mixture from implanted intrathecal infusion pumps in chronic pain patients. *J Pain Symptom Manage*. 2004; 28(6):599-602.

Sakuragi T, Ishino H, Dan K. Bactericidal activity of clinically used local anesthetics on *Staphylococcus aureus*. *Reg Anesth*. 1996; 21(3):239-42.

Salomaki TE, Laitinen JO, Nuutinen LS. A randomized double-blind comparison of epidural versus fentanyl infusion for analgesia after thoracotomy. *Anesthesiology*. 1991; 75(5):790-5.

Sator-Katzenschlager S, Deusch E, Maier P, Spacek A, Kress HG. The long-term antinociceptive effect of intrathecal S(+)-ketamine in a patient with established morphine tolerance. *Anesth Analg*. 2001; 93(4):1032-4.

Sawynok J. GABAergic mechanisms of analgesia: An update. *Pharmacol Biochem Behav*. 1987; 26(2):463-74.

Schafer M, Zhou L, Stein C. Cholecystokinin inhibits peripheral opioid analgesia in inflamed tissue. *Neuroscience*. 1998; 82(2):603-11.

Schoeffler P, Auroy P, Bazin JE, Taxi J, Woda A. Subarachnoid midazolam: histologic study in rats and report of its effect of chronic pain in humans. *Reg Anesth*. 1991; 16(6):329-32.

Schofferman J. Long-term use of opioid analgesic for the treatment of chronic pain nonmalignant origin. *J Pain Symptom Manage*. 1993; 8(5):279-88.

Schug SA, Zech D, Dorr U. Cancer pain management according to WHO analgesic guidelines. *J Pain Symptom Manage*. 1990; 5(1):27-32.

Schultheiss R, Schramm J, Neidhardt J. Dose changes in long- and medium-term intrathecal morphine therapy of cancer pain. *Neurosurgery*. 1992; 31(4):664-9.

Scott DA, Emanuelsson BM, Mooney PH, Cook RJ, Junestrand C. Pharmacokinetics and efficacy of long-term epidural ropivacaine infusion for postoperative analgesia. *Anesth Analg*. 1997; 85(6):1322-30.

Sees KL, Clark HW. Opioid use in the treatment of chronic pain: assessment of addiction.[see comment]. *J Pain Symptom Manage*. 1993; 8(5):257-64.

Sehgal AD, Gardner WJ, Dohn DF. Pantopaque "arachnoiditis" treatment with subarachnoid injection of corticosteroids. *Cleveland Clinic Quarterly*. 1962; 29:177-88.

Sethna DH, Moffitt EA, Gray RJ, Bussell J, Raymond M, Conklin C, Shell WE, Matloff JM. Cardiovascular effects of morphine in patients with coronary arterial disease. *Anesth Analg*. 1982; 61(2):109-14.

Shetter AG, Hadiey MN, Wilkinson E. Administration of intraspinal morphine sulfate for the treatment of intractable cancer pain. *Neurosurgery*. 1986; 18(6):740-7.

Sibinga NE, Goldstein A. Opioid peptides and opioid receptors in cells of the immune system. *Annu Rev Immunol*. 1988; 6:219-49.

Sjoberg M, Karlsson PA, Nordborg C, Wallgren A, Nitescu P, Appelgren L, Linder LE, Curelaru I. Neuropathologic findings after long-term intrathecal infusion of morphine and bupivacaine for pain treatment in cancer patients. *Anesthesiology*. 1992; 76(2):173-86.

Sjostrom S, Tamsen A, Persson MP, Hartvig P. Pharmacokinetics of intrathecal morphine and meperidine in humans *Anesthesiology*. 1987; 67(6):889-95.

Sofuoglu M, Portoghese PS, Takemori AE. Differential antagonism of delta opioid agonists by naltrindole and its benzofuran analog (NTB) in mice: evidence for delta opioid receptor subtypes. *J Pharmacol Exp Ther.* 1991; 257(2):676-80.

Spaziante R, Cappabianca P, Ferone A, Craus W, de' Santi MS, de Divitiis E. Treatment of chronic cancer pain by means of continuous intrathecal low dose morphine administration with a totally implantable subcutaneous pump. Case report. *J Neurosurg Sci.* 1985; 29(2):143-51.

Sporer KA. The serotonin syndrome. Implicated drugs, pathophysiology and management. *Drug Saf.* 1995; 13(2):94-104.

Staats PS, Yearwood T, Charapata SG, Presley RW, Wallace MS, Byas-Smith M, Fisher R, Bryce DA, Mangieri EA, Luther RR, Mayo M, McGuire D, Ellis D. Intrathecal ziconotide in the treatment of refractory pain in patients with cancer or AIDS: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004; 291(1):63-70.

Stanfa LC, Dickenson AH. Cholecystokinin as a factor in the enhanced potency of spinal morphine following carrageenan inflammation. *Br J Pharmacol.* 1993; 108(4):967-73.

Stanfa LC, Dickenson AH. Electrophysiological studies on the spinal roles of endogenous opioids in carrageenan inflammation. *Pain.* 1994; 56(2):185-91.

Stanfa LC, Sullivan AF, Dickenson AH. Alterations in neuronal excitability and the potency of spinal mu, delta and kappa opioids after carrageenan-induced inflammation. *Pain*. 1992; 50(3):345-54.

Staritz M. Pharmacology of the sphincter of Oddi. *Endoscopy*. 1988; 20(Suppl 1):171-4.

Stein C, Hassan AHS, Przewlocki R, Gramsch C, Peter K, Herz A. Opioids from immunocytes interact with receptors on sensory nerves to inhibit nociception in inflammation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87(15):5935-9.

Stein C. Hassan AH. Lehrberger K. Giefing J. Yassouridis A. Local analgesic effect of endogenous opioid peptides. *Lancet*. 1993; 342(8867):321-4.

Stein C. The control of pain in peripheral tissue by opioids. *N Engl J Med*. 1995; 332(25):1685-90.

Steiner H, Gerfen CR. Role of dynorphin and enkephalin in the regulation of striatal output pathways and behavior. *Exp Brain Res*. 1998; 123(1-2):60-76.

Stevens CW, Yaksh TL. Potency of infused antinociceptive agents is inversely related to magnitude of tolerance after continuous infusion. *J Pharmacol Exp Ther*. 1989; 250(1):1-8.

Stevens CW, Yaksh TL. Studies of morphine and D-ala²-D-leu⁵-enkephalin (DADLE) cross-tolerance after continuous intrathecal infusion in the rat. *Anesthesiology*. 1992; 76(4):596-603.

Sullivan AF, Dashwood MR, Dickenson AH. Alpha 2-adrenoceptor modulation of nociception in rat spinal cord: location, effects and interactions with morphine. *Eur J Pharmacol.* 1987; 138(2):169-77.

Suzuki R, Chapman V, Dickenson AH. The effectiveness of spinal and systemic morphine on rat dorsal horn neuronal responses to the spinal nerve ligation model of neuropathic pain. *Pain.* 1999; 80(1-2):215-28.

Svensson BA, Karlsten R, Kristensen JD, Sottile A, Bennett A, Gordh T Jr. Intrathecal injection of lysine acetylsalicylic acid in the rat: a neurotoxicological study. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1993; 37(8):799-805.

Taiwo YO, Levine JD. Prostaglandins inhibit endogenous pain control mechanisms by blocking transmission at spinal noradrenergic synapses. *J Neurosci.* 1988; 8(4):1346-9.

Takeda F. Results of field testing in Japan of the WHO graft interim guidelines on relief of cancer pain. *Pain Clinic.* 1986; 1:83-9.

Tamsen A, Gordh T. Epidural clonidine produces analgesia. *Lancet.* 1984; 2(8396):231-2.pg83

Taqi D, Gunyea IPA, Bhakta B, Movva V; Ward S, Jenson M, Royal M. Intrathecal ziconotide effect on neuropathic symptoms and potential for adjunctive use with opiates: a retrospective review in 25 patients. *Pain Med.* 2002; 3(2):180-1.

Taub A. Opioid analgesics in the treatment of chronic intractable pain of non-neoplastic origin. In Kitahata LM, Collins D (eds). *Narcotic analgesics in anesthesiology*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1982. p. 199-208.

Taylor F, Dickenson AH. Nociceptin/orphanin FQ: new opioid, new analgesic? *Neuroreport*. 1998; 9(12):R65-70.

Teixeira MJ, Biela L, Andrade DCA. Tratamento farmacológico da dor músculo-esquelética. *Rev Med São Paulo*. 2001; 80:179-244.

Teixeira MJ, Figueró JAB (eds). *Dor, epidemiologia, fisiopatologia, avaliação, síndromes dolorosas e tratamento*. São Paulo: Grupo Editorial Moreira Jr; 2001. p. 41-57.

Teixeira MJ, Marcon RM, Roha RO, Figueiró JB. Epidemiologia clínica da dor. *Ver. Med*. 1999; 78:36-54.

Teixeira MJ. Analgésicos opióides. In Teixeira MJ. *Dor: contexto multidisciplinar*. Curitiba: Editora Maio; 2003. p. 599-612.

Teixeira MJ. *Sistemas implantáveis para infusão de fármacos intratecal*. 2005; Rio de Janeiro: Atheneu. [no prelo].

Tejwani GA, Rattan AK, McDonald JS. Role of spinal opioid receptors in the antinociceptive interactions between intrathecal morphine and bupivacaine. *Anesth Analg*. 1992; 74(5):726-34.

Tennant FS J, Uelmen GF. Narcotic maintenance for chronic pain. Medical and legal guidelines. *Postgrad Med.* 1983; 73(1):81-3, 86-8, 91-4.

Tennant FS, Robinson D, Sagherian A, Seecof R. Chronic opioid treatment on intractable, non-malignant pain. *NIDA Res Monogr.* 1988; 81:174-80.

Thompson PI, Bingham S, Andrews PL, Patel N, Joel SP, Slevin ML. Morphine-6-glucoronide: a metabolite of morphine with greater emetic potency than morphine in the ferret. *Br J Pharmacol.* 1992; 106(1):3-8.

Traynor J. Subtypes of the kappa-opioid receptor: fact or fiction?. *Trends Pharmacol Sci.* 1989; 10(2):52-3.

Tseng LL, Tang R. Differential actions of the blockade of spinal opioid, adrenergic and serotonergic receptors on the tail-flick inhibition induced by morphine microinjected into dorsal raphe and central gray in rats. *Neuroscience.* 1989; 33(1):93-100.

Tucker AP, Lai C, Nadeson R, Goodchild CS. Intrathecal midazolam I: a cohort study investigating safety. *Anesth Analg.* 2004; 98(6):1512-20.

Twycross RG. Clinical experience with diamorphine in advanced malignant disease. *Int J Clin Pharmacol.* 1974; 7(3):184-98.

Twycross RG. *Pain relief in advanced cancer.* Edinburgh: Churchill Livingstone; 1994.

Uhl GR, Childers S, Pasternak G. An opiate-receptor gene family reunion. [Congresses] *Trends in Neurosciences*. 1994; 17(3):89-93.

Uhle EI, Becker R, Gatscher S, Bertalanffy H. Continuous intrathecal clonidine administration for the treatment of neuropathic pain. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2000;75(4):167-75.

Urban BJ, France RD, Steinberger EK, Scott DL, Maltbie AA. Long-term use of narcotic-antidepressant medication in the management of phantom limb pain. *Pain*. 1986; 24(2):191-6.

Valle LBS, Teixeira MJ, Cavalcante VO. Drogas de ação analgésica por via espinhal: aspectos farmacológicos. *Rev Dor-Pesquisa, Clínica e Terapêutica*. 2001; 3:83-8.

Vanegas H, Schaible H. Effects of antagonists to high-threshold calcium channels upon spinal mechanisms of pain, hyperalgesia and allodynia. *Pain*. 2000; 85(1-2):9-18.

Varrassi G, Celleno D, Capogna G, Costantino P, Emanuelli M, Sebastiani M, Pesce AF, Niv D. Ventilatory effects of subarachnoid fentanyl in the elderly. *Anaesthesia*. 1992; 47(7):558-62.

Vatine JJ, Magora F, Shochina M, Drenger M, Kriskautzky M, Magora A. Effect of intrathecal baclofen in low back pain with root compression symptoms. *Pain Clin*. 1989; 2:207-17.

Vaughan CW, Christie MJ. Increase by the ORL1 receptor (opioid receptor-like1) ligand, nociceptin, of inwardly rectifying K conductance in dorsal raphe nucleus neurones. *Br J Pharmacol*. 1996; 117(8):1609-11.

Veering BT, Burm AG, Vletter AA, van den Heuvel RP, Onkenhout W, Spierdijk J. The effect of age on the systemic absorption, disposition and pharmacodynamics of bupivacaine after epidural administration. *Clin Pharmacokinet*. 1992; 22(1):75-84.

Ventafridda V, Spoldi E, Caraceni A, De Conno F. Intraspinal morphine for cancer pain. *Acta Anaesth Scand*. 1987b; 85:47-53.

Ventafridda V, Tamburini M, Caraceni A, De Conno F, Naldi F. A validation study of the WHO method for cancer pain relief. *Cancer*. 1987a; 59(4):850-6.

Vijayaram S, Bhargava K, Ramamani, Chandrasekhar, Sudharshan, Heranjal R, Lobo B. Experience with oral morphine for cancer pain relief. *J Pain Symptom Manage*. 1989; 4(3):130-4.

Viner N. Intractable sciatica: the sacral epidural injection: an effective method of giving relief. *Can Med Assoc J*. 1925; 15:630-4.

Vogt B, Wiley R, Jensen E. Localization of Mu and delta opioid receptors to anterior cingulate afferents and projection neurons and input/output model of Mu regulation. *Exp Neurol*. 1995; 135(2):83-92.

Wagemans MF, van der Valk P, Spoelder EM, Zuurmond WW, de Lange JJ. Neurohistopathological findings after continuous intrathecal administration of morphine or a morphine/bupivacaine mixture in cancer pain patients. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1997; 41(8):1033-8.

Walker SM, Cousins MJ. Reduction in hyperalgesia and intrathecal morphine requirements by low-dose ketamine infusion. *Pain Symptom Manage*. 1997; 14(3):129-33.

Walker VA, Hoskin PJ, Hanks GW, White ID. Evaluation of WHO analgesic guidelines for cancer pain in a hospital-based palliative care unit. *J Pain Symptom Manage*. 1988; 3(3):145-9.

Wallace M, Yaksh T. Long-term spinal analgesic delivery: a review of the preclinical and clinical literature. *Reg Anesth Pain Med*. 2000; 25(2):117-57.

Wallace MS. Treatment options for refractory pain: the role of intrathecal therapy. *Neurology*. 2002; 59(5 Suppl 2):S18-24.

Wang C, Chakrabarti MK, Whitwam JG. Specific enhancement by fentanyl of the effects of intrathecal bupivacaine on nociceptive afferent but not on sympathetic efferent pathways in dogs. *Anesthesiology*. 1993; 79(4):766-73;

Wang J, Ren M, Han J. Mobilization of calcium from intracellular stores as one of the mechanisms underlying the antinociceptive effect of cholecystokinin octapeptide. *Peptides*. 1992; 13(5):947-51.

Wang JB, Johnson PS, Persico AM, Hawkins AL, Griffin CA, Uhl GR. Human mu opiate receptor. cDNA and genomic clones, pharmacologic characterization and chromosomal assignment. *FEBS Lett.* 1994; 338(2):217-22.

Wang JK, Nauss LA, Thomas JE. Pain relief by intrathecally applied morphine in man. *Anesthesiology.* 1979; 50(2):149-51.

Wang JK. Intrathecal morphine for intractable pain secondary to cancer of pelvic organs. *Pain.* 1985; 21(1):99-102.

Wang XJ, Han JS. Modification by cholecystokinin octapeptide of the binding of mu-, delta-, and kappa-opioid receptors. *J Neurochem.* 1990; 55(4):1379-82.

Watkins JC, Krosgaard-Larsen P, Honore T. Structure-activity relationships in the development of excitatory amino acid receptor agonists and competitive antagonists. *Trends Pharmacol Sci.* 1990; 11(1):25-33.

Wegert S, Ossipov MH, Nichols ML, Bian D, Vanderah TW, Malan TP Jr, Porreca F. Differential activities of intrathecal MK-801 or morphine to alter responses to thermal and mechanical stimuli in normal or nerve-injured rats. *Pain.* 1997; 71(1):57-64.

Weihe E, Millan MJ, Leibold A, Nohr D, Hersz A. A co-localization of proenkephalin and prodynorphin-derived opioid peptides in laminae IV/V spinal neurons revealed in arthritic rats. *Neurosci Lett.* 1988; 85(2):187-92.

Weil-Fugazza J, Godefroy F, Manceau V, Besson JM. Increased norepinephrin and uric acid levels in the spinal cord arthritic rats. *Brain Res.* 1986; 374(1):190-4.

Weitz CJ, Faull KF, Goldstein A. Synthesis of the skeleton of the morphine molecule by mammalian liver. *Nature.* 1987; 330(6149):674-7.

Werling LL, Frattali A, Portoghese PS, Takemori AE, Cox BM. Kappa receptor regulation of dopamine release from striatum and cortex of rats and guinea pigs. *J Pharmacol Exp Ther.* 1988; 246(1):282-6.

Westenbroek RE, Hoskins L, Catterall WA. Localization of Ca²⁺ channel subtypes on rat spinal motor neurons, interneurons, and nerve terminals. *J Neurosci.* 1998; 18(16):6319-30.

Whitehurst WR, Doleys DM, Friday N, Murray JB, Marullo DS, Haile JM. Effects of long term chronic spinal opiate therapy in 27 noncancer pain patients. In Proceedings of the AANS National Meeting. Boston; 1993 April;.

Wick MJ, Minnerath SR, Lin X, Elde R, Law PY, Loh HH. Isolation of a novel cDNA encoding a putative membrane receptor with high homology to the cloned mu, delta, and kappa opioid receptors. *Brain Res Mol Brain Res.* 1994; 27(1):37-44.

Wilder-Smith CH, Wilder-Smith OH, Farschtschian M, Naji P. Epidural droperidol reduces the side effects and duration of analgesia of epidural sufentanil. *Anesth Analg*. 1994; 79(1):98-104.

Wilson PR, Yaksh TL. Baclofen is antinociceptive in the spinal intrathecal space of animals. *Eur J Pharmacol*. 1978; 51(4):323-30.

Winkelmuller M. Long-term effects of continuous intrathecal opioid treatment in chronic pain of nonmalignant etiology. *J Neurosurg*. 1996; 85(3):458-467.

Wong CS, Liaw WJ, Tung CS, Su YF, Ho ST. Ketamine potentiates analgesic effect of morphine in postoperative epidural pain control. *Reg Anesth*. 1996; 21(6):534-41.

Wulf H, Gleim M, Mignat C. The stability of mixtures of morphine hydrochloride, bupivacaine hydrochloride, and clonidine hydrochloride in portable pump reservoirs for the management of chronic pain syndromes. *J Pain Symptom Manage*. 1994; 9(5):308-11.

Xu XJ, Puke MJ, Verge VM, Wiesenfeld-Hallin Z, Hughes J, Hokfelt T. Up-regulation of cholecystokinin in primary sensory neurons is associated with morphine insensitivity in experimental neuropathic pain in the rat. *Neurosci Lett*. 1993; 152(1-2):129-32.

Xu Z, Tong C, Pan HL, Cerda SE, Eisenach JC. Intravenous morphine increases release of nitric oxide from spinal cord by an alpha-adrenergic and cholinergic mechanism. *J Neurophysiol.* 1997; 78(4):2072-8.

Yaksh TL, Collins JG. Studies in animals should precede human use of spinally administered drugs. *Anesthesiology.* 1989; 70:4-6.pg 84

Yaksh TL, Harty GJ. Pharmacology of the allodynia in rats evoked by high dose intrathecal morphine. *J Pharmacol Exp Ther.* 1988; 244(2):501-7.

Yaksh TL, Jessell TM, Gamse R, Mudge AW, Leeman SE. Intrathecal morphine inhibits substance P release from mammalian spinal cord in vivo. *Nature.* 1980; 286(5769):155-7.

Yaksh TL, Kohl RL, Rudy TA. Induction of tolerance and withdrawal in rats receiving morphine in the spinal subarachnoid space. *Europ Pharmacol.* 1997; 42:275-84.

Yaksh TL, Malmberg AB. Spinal actions of NSAIDS in blocking spinally mediated hyperalgesia: the role of cyclooxygenase products. *Agents Actions Suppl.* 1993; 41:89-100. p 96.

Yaksh TL, Noueihed R. The physiology and pharmacology of spinal opiates. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1985;25:433-62.

Yaksh TL, Onofrio HM. Retrospective consideration of the doses given intrathecally by chronic infusion in 163 patients by 19 physicians. *Pain*. 1987; 31(2):211-23.

Yaksh TL, Reddy SV. Studies in the primate on the analgetic effects associated with intrathecal actions of opiates, alpha-adrenergic agonists and baclofen. *Anesthesiology*. 1981; 54(6):451-67.

Yaksh TL, Rudy TA. Analgesia mediated by a direct spinal action of narcotics. *Science*. 1976; 192(4246):1357-8.

Yaksh TL. Behavioral and autonomic correlates of the tactile evoked allodynia produced by spinal glycine inhibition: effects of modulatory receptor systems and excitatory amino acid antagonists. *Pain*. 1989; 37(1):111-23.

Yaksh TL, Hassenbusch S, Burchiel K, Hildebrand KR, Page LM, Coffey RJ. Inflammatory masses associated with intrathecal drug infusion: a review of preclinical evidence and human data. *Pain Med*. 2002; 3(4):300-12.

Yaksh TL. Pharmacology of spinal adrenergic systems which modulate spinal nociceptive processing. *Pharmacol Biochem Behav*. 1985; 22:845-58.

Yamamoto T, Yaksh TL. Comparison of the antinociceptive effects of pre and post treatment with intrathecal morphine and MK801, an NMDA antagonist, on the formalin test in the rat. *Anesthesiology*. 1992; 77(4):757-63.

Yang CY, Wong CS, Chang J, Ho ST. Intrathecal ketamine reduces morphine requirements in patients with terminal cancer pain. *Can J Anaesth*. 1996; 43(4):379-83.

Yoburn BC, Kreuscher SP, Inturrisi CE, Sierra V. Opioid receptor upregulation and supersensitivity in mice: effect of morphine sensitivity, *Pharmacol Biochem Behav*. 1989; 32(3):727-31.

Zenz M, Schappier-Scheele B, Neuhaus R, Piepenbrock S, Hilfrich, J. Long-term peridural morphine analgesia in cancer pain. *Lancet*. 1981; 1(8211):91.

Zenz M, Strumpf M, Tryba M. Long-term oral opioid therapy in patients with chronic nonmalignant pain. *J Pain Symptom Manage*. 1992; 7(2):69-77.

Zenz M. Spinal opiate analgesia. *Arzneimittelforschung*. 1984; 34(9A):1089-92.

Zhang X, Bao L, Arvidsson U, Eldes R, Hokfelt T. Localization and regulation of the delta-opioid receptor in dorsal root ganglia and spinal cord of the rat and monkey: evidence for association with the membrane of large dense-core vesicles. *Neuroscience*. 1998; 82(4):1225-42.

Zubieta JK, Ketter TA, Bueller JA, Xu Y, Kilbourn MR, Young EA, Koeppe RA. Regulation of human affective responses by anterior cingulate and limbic mu-opioid neurotransmission. *Arch Gen Psychiatry*. 2003; 60(11):1145-53.

Zubieta JK, Smith YR, Bueller JA, Xu Y, Kilbourn MR, Jewett DM, Meyer CR, Koeppe RA, Stohler CS. Regional mu opioid receptor regulation of sensory and affective dimensions of pain. *Science*. 2001; 293(5528):311-5.

Zuniga RE, Schiict CR, Abram SE. Intrathecal baclofen is analgesic in patients with chronic pain. *Anesthesiology*. 2000; 92(3):876-80.