JOÃO VALVERDE FILHO

**O impacto neuroendocrinológico do uso prolongado de
morfina por vias espinal e oral no tratamento da dor crônica**

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

Programa de Neurologia

Orientador: Prof. Dr. Manoel Jacobsen Teixeira

SÃO PAULO

2010

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Valverde Filho, João

O impacto neuroendócrino do uso prolongado de morfina por vias espinal e oral no tratamento da dor crônica / João Valverde Filho. -- São Paulo, 2010.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Neurologia.

Orientador: Manoel Jacobsen Teixeira.

Descritores: 1.Morfina 2.Dor 3.Doença crônica 4.Hormônios 5.Bombas de infusão implantáveis 6.Perda óssea

USP/FM/DBD-202/10

DEDICATÓRIA

À Eloisa, Pedro, Marília e Rafael
Pela compreensão, carinho e
incentivo.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Manoel Jacobsen Teixeira, pelo estímulo, orientação, apoio profissional e pelo incentivo ao ensino e dedicação à Ciência e por despertar meu interesse para a realização deste trabalho.

Ao Dr. Malebranche Berardo Carneiro da Cunha Neto, pela coorientação deste trabalho, em proporcionar o direcionamento dos estudos neuroendocrinológicos e o fortalecimento do conhecimento desenvolvido.

Ao Prof. Dr. Ricardo Nitrini, Coordenador do Programa de Pós-Graduação do Departamento de Neurologia pela oportunidade e apoio.

Aos Médicos e funcionários do Serviço Médico de Anestesia (SMA), pelo valioso apoio e incentivo, disponibilização de tempo e de recursos, o que tornou possível a realização deste trabalho.

Ao Dr. Erich Talamoni Fonoff, pelos comentários durante o exame de qualificação, contribuições para a realização da assistência e atendimento dos doentes e orientações para a organização do roteiro e da publicação deste trabalho.

Ao Dr. Nilton Lara Júnior, pelo apoio e disponibilidade na supervisão dos doentes ambulatoriais tratados com infusão intraespinal de fármacos analgésicos e adjuvantes.

À Dra. Andrea Cecília Toscanini, pela contribuição para a confecção das aulas de qualificação e da defesa da tese.

À Dra. Christiane Pellegrino Rosa, pela valiosa contribuição e auxílio no atendimento e assistência aos doentes.

Ao Prof. Dr. José Tolentino Rosa, pela organização da bibliografia e revisão do texto.

À Dra Ana Lígia Yamamura, pelo apoio e contribuição na assistência aos doentes.

Ao Dr. Eduardo de Souza Meirelles, pelo apoio e orientação para a realização da densitometria óssea dos doentes.

Ao Dr. Gerson Ballester que organizou a obtenção de recursos para realizar este trabalho.

À Prof^a. Dra Rioko Sakata e ao Prof. Dr. Daniel Giannella Neto, pelos comentários e sugestões durante o exame de qualificação.

Aos Dirigentes, Médicos e funcionários do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, que possibilitaram as condições para a realização deste trabalho.

Aos funcionários e colaboradores do Departamento de Neurologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Divisão de Clínica Neurológica e Divisão de Neurocirurgia do Instituto Central e Divisão Neurocirurgia Funcional do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo pela contribuição.

À Enfermeira Dra. Karine Leão, pela análise estatística e orientações fundamentais para o desenvolvimento e coleta de dados para este trabalho.

À Enfermeira Carina Mamy Nishimura, pela colaboração na coleta dos dados, organização dos dados e diagramação do texto.

Às Bibliotecárias Rita de Cássia Ortega Borges e Adriana Mara Fonseca, do Instituto de Ensino e Pesquisa do Hospital Sírio-Libanês, pelo apoio e colaboração na pesquisa bibliográfica.

À minha família e amigos pelo incentivo e valioso apoio.

Aos doentes que se aplicaram e dedicaram parte do seu tempo para o aprimoramento da Ciência e do Estudo da Dor.

A todos que, direta ou indiretamente, colaboraram para a viabilização 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. 2a Ed. 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.....	xv
Lista de siglas	xviii
Lista de símbolos.....	xix
Lista de tabelas.....	xx
Lista de quadros	xxv
Resumo	xxvi
<i>Summary</i>	xxviii
 1 INTRODUÇÃO.....	 1
2 OBJETIVOS	4
3 HIPÓTESES	6
4 REVISÃO DA LITERATURA	8
4.1 Fármacos opióides.....	13
4.1.1 Opióides fracos.....	13
4.1.2 Opióides fortes	14
4.1.3 Atuação dos opióides como analgésicos no sistema nervoso periférico.....	16
4.1.4 Ação no corno posterior da substância cinzenta da medula espinal	17
4.1.5 Ação no sistema nervoso central supraespinal	17
4.1.6 Efeitos dos opióides na ventilação pulmonar.....	18
4.1.7 Efeitos no trato gastrointestinal	18
4.1.8 Efeitos no sistema cardiocirculatório	20
4.1.9 Efeitos no sistema imunológico	21
4.1.10 Tolerância e dependências física e psíquica	21
4.1.11 Vias de administração e eficácia	23
4.1.11.1 Via oral	23
4.1.11.2 Via intravenosa	24
4.1.11.3 Via intramuscular.....	24
4.1.11.4 Via subcutânea	25
4.1.11.5 Via transdérmica.....	25
4.1.11.6 Via intranasal	26
4.1.11.7 Via espinal	26
4.1.12 Outros efeitos	31
4.1.13 Alterações nos sistemas opióides decorrentes das lesões neuropáticas.....	32
4.1.14 Responsividade aos opióides	34
4.1.15 Opióides no tratamento da dor crônica não-oncológica	35
4.1.16 Opióides e o sistema neuroendócrino	36
4.1.17 Dor e hormônios neuroendócrinos	38
4.1.18 Hormônios e metabolismo ósseo	44
 5 MÉTODOS	 45
5.1 Tipo de estudo.....	46
5.2 Local e período da coleta	46

5.3	Amostra	47
5.3.1	Critérios de inclusão	48
5.3.2	Critérios de exclusão	48
5.3.3	Instrumentos para coleta de dados	49
5.3.3.1	Protocolo padronizado para as avaliações clínica, neurológica e de dor crônica do CDHCFMUSP	49
5.3.3.2	Escala visual analógica das medidas de dor	49
5.3.3.3	Questionário da Dor McGill (MPQ)	50
5.3.3.4	Questionário de qualidade de vida TOPS (<i>Treatment Outcomes in Pain Survey</i>)	51
5.3.3.5	Questionário de qualidade de vida SF-36 (<i>The Medical Outcomes Study 36-item Short- Form Health Survey</i>)	52
5.3.4	Procedimentos para coleta de dados	52
5.3.4.1	Coleta de dados clínicos e sócio- demográficos	53
5.3.4.2	Coleta de sangue para exame laboratorial dos hormônios (perfil endocrinológico)	53
5.3.4.2.1	Material, método e valores de referências para os exames laboratoriais dos hormônios	55
5.3.4.2.2	Material, método e valores de referência para os exames laboratoriais: bioquímica clínica, imunologia e coagulação	63
5.3.4.2.3	Cálculos para avaliação da reserva hormonal no teste combinado	66
5.3.5	Densitometria óssea	67
5.3.5.1	Procedimentos de controle de qualidade da densitometria óssea	68
5.4	Procedimentos operatórios	69
5.4.1	Implante do cateter peridural	69
5.4.2	Implante do dispositivo de infusão prolongada de morfina no compartimento subaracnóideo	71
5.5	Análise dos dados	73
5.5.1	Comparações das variáveis contínuas entre os grupos	74
5.5.2	Comparações das variáveis categóricas entre os grupos	74
5.5.3	Avaliações das correlações	75
6	RESULTADOS	77
6.1	Análise das características sociodemográficas e biométricas	78
6.2	Características clínicas	80
6.3	Características clínicas do eixo gonadotrófico	84
6.4	Análises das características hormonais do eixo gonadotrófico	87
6.5	Análises das características hormonais do eixo corticotrófico	94

6.6	Características hormonais do eixo somatotrófico (GH e IGF-I).....	99
6.7	Características hormonais dos eixos lactotrófico e tireotrófico.	101
6.8	Características bioquímicas.....	104
6.9	Marcadores ósseos	111
6.10	Densidade mineral óssea (DMO)	112
6.11	Correlações entre as medidas de dor, hormônios, marcadores do metabolismo ósseo e densitometria.....	120
6.12	Eventos adversos relacionados ao teste combinado.....	121
6.13	Eventos adversos relacionados ao uso da morfina	122
6.14	Comparações dos escores de qualidade de vida e de dor medidos pelo TOPS	123
7	DISCUSSÃO	124
8	CONCLUSÕES	147
9	REFERÊNCIAS	151
	Anexos	172
	Apêndices	199

LISTAS

LISTA DE ABREVIATURAS

AAINH	Anti-inflamatório não-hormonal
ACTH	Hormônio adrenocorticotrófico
AMPc	Adenosina monofosfato cíclico
BMD	<i>Bone mineral density</i>
CGRP	Peptídeo relacionado à calcitonina
CMO	Conteúdo mineral ósseo
COMT	Catecoloximetiltransferase
CPME	Corno posterior da medula espinal
CRF	Fator de liberação da corticotrofina
CRF-1	Fator de liberação da corticotrofina tipo 1
CRH	Hormônio liberador de corticotrofina
CTX	Peptídeo C-terminal do colágeno tipo I
CYP3A4	Citocromo P4503A4
CYP2D6	Citocromo P4502D6
DEXA	<i>Dual Energy X-Ray Absorptiometry</i>
DHEA	Dehidroepiandrosterona
DHEAS	Sulfato de dehidroepiandrosterona
DMO	Densidade mineral óssea
DP	Desvio padrão
EVA	Escala visual analógica
Fibra C	Fibra fina amielínica de condução lenta do impulso nervoso
FSH	Hormônio folículo-estimulante
GABA	Ácido gama-aminobutírico
GH	Hormônio do crescimento
GHRH	Hormônio liberador do GH

GMPc	Monofosfato de guanosina
GnRH	Hormônio liberador de gonadotrofinas
HDL	Lipoproteínas de alta densidade (<i>High density lipoproteins</i>)
HC	Hospital das Clínicas
HOMA-IR	Cálculo do grau de resistência à insulina (<i>Homeostatic mode assessment</i>)
IGF-I	Fator de crescimento semelhante à insulina tipo I (<i>insulin-like growth factor I</i>)
IGFBP-3	Proteína ligadora tipo 3 do IGF
IL-2	Interleucina tipo 2
IM	Intramuscular
IMC	Índice de massa corpórea
IN	Intranasal
ITT	Teste de tolerância à insulina
IV	Intravenoso (a)
L1	Primeira vértebra lombar
L2	Segunda vértebra lombar
L4	Quarta vértebra lombar
LCR	Líquido cefalorraquidiano
LDL	Lipoproteínas de baixa densidade (<i>Low density lipoproteins</i>)
LH	Hormônio luteinizante
Lp(a)	Lipoproteína a
M-3-G	Morfina-3-glucoronida
M-6-G	Morfina-6-glucoronida
NMDA	N-metil-D-aspartato
Orfanina FQ	Peptídeo endógeno
ORL1	<i>Opioid receptor like-1 (Orphan opioid receptor)</i>
PCR	Proteína C-reativa

POMC	Pró-opiomelanocortina
PRL	Prolactina
PTH	Paratormônio
P1NP	Propeptídeo amino-terminal do procolágeno total tipo 1
RNA_m	Ácido ribonucléico mensageiro
SHBG	Sex hormone binding-globulin
SC	Subcutânea (o)
SF-36	Questionário de qualidade de vida (<i>The medical outcomes study 36-item short-form health survey</i>)
SF-12	Questionário de qualidade de vida (<i>The medical outcomes study 12-item short-form health survey</i>)
SL	Sublingual
SNC	Sistema nervoso central
SNP	Sistema nervoso periférico
SP	Substância P
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
TD	Transdérmico (a)
TOPS	<i>Treatment outcome in pain surveys</i>
TRH	Hormônio liberador de tireotrofina
TSH	Hormônio estimulante da tireóide
UGT2B7	Glucoronosil transferase-2B7
VIP	Polipeptídeo vasoativo intestinal
25(OH)vit D3	25-hidroxivitamina D3
VLDL	<i>Very low density lipoprotein</i>
VO	Via oral
VR	Via retal

LISTA DE SIGLAS

FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
CDHCFMUSP	Centro de Dor do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa-CAPPesq
CNS	Conselho Nacional de Saúde
IPq	Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
ISCD	<i>International Society of Clinical Densitometry</i>

LISTAS DE SÍMBOLOS

Caⁱ⁺⁺	Cálcio iônico
Ca⁺⁺	Cálcio total
Cl⁻	Cloreto
r	Correlações
P	Fósforo
keV	Kiloeletronvolt
μg	Micrograma
ml	Mililitro
n	Números absolutos
K⁺	Potássio
p	Probabilidade
μ	Receptor opióide mu
β	Receptor opióide beta
δ	Receptor opióide delta
κ	Receptor opióide kappa
γ	Receptor gama
ε	Receptor épsilon
Na⁺	Sódio
T4	Tireoxina
T4L	Tireoxina livre
T3	Tri-iodotironina

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Distribuição dos doentes dos grupos “controle”, “espinal” e “oral” quanto às características sociodemográficas e biométricas	78
Tabela 2 -	Distribuição dos doentes dos grupos “controle”, “espinal” e “oral” em números absolutos (n) e em percentagens (%) quanto às características sociodemográficas.....	79
Tabela 3 -	Distribuição dos doentes quanto às medianas das idades de acordo com o sexo (n=57)	80
Tabela 4 -	Distribuição dos doentes dos grupos “controle”, “espinal” e “oral” em números absolutos (n) e em percentagens (%) quanto aos tipos de dor e grau de significância (p)	81
Tabela 5 -	Distribuição dos doentes dos grupos “controle”, “espinal” e “oral” em números absolutos (n) e percentagens (%) de acordo com os agrupados como diagnósticos etiológicos da dor e grau de significância (p).....	82
Tabela 6 -	Distribuição das medianas de duração (meses), dose diária e dose acumulada de morfina nos doentes dos grupos “espinal”, “oral” e grau de significância (p).....	83
Tabela 7 -	Distribuição dos doentes dos grupos “controle”, “espinal” e “oral” em números absolutos (n) e percentagens (%) quanto às alterações da libido e da potência sexual ou ocorrência de fogachos e grau de significância (p).....	85
Tabela 8 -	Distribuição dos doentes dos grupos “controle”, “espinal” e “oral” em números absolutos (n) e percentagens (%) quanto às alterações do ciclo menstrual e grau de significância (p).....	86
Tabela 9 -	Distribuição das medianas quanto as concentrações séricas de testosterona total, livre, estradiol e SHBG dos doentes do sexo masculino dos grupos “controle”, “espinal” e “oral” e grau de significância (p).....	88
Tabela 10 -	Distribuição de doentes do sexo masculino dos grupos “controle”, “espinal” e “oral” em números absolutos (n) e percentagens (%) em relação as concentrações séricas de testosterona livre inferiores ou não a 131pmol/l e grau de significância (p).....	89

Tabela 11 - Distribuição dos doentes do sexo masculino dos grupos “controle”, “espinal” e “oral” em números absolutos (n) e em percentagens (%) quanto às prevalências das concentrações séricas da testosterona total (ng/dl) e grau de significância (p).....	90
Tabela 12 - Distribuição dos doentes do sexo masculino dos grupos “controle”, “espinal” e “oral” em números absolutos (n) e em percentagens (%) e nível de significância (p) quanto às concentrações séricas de estradiol inferiores ou não a 35pg/ml.....	91
Tabela 13 - Distribuição dos doentes do sexo feminino dos grupos “controle”, “espinal” e “oral” em números absolutos (n) e em percentagens (%) e nível de significância (p) quanto às concentrações séricas de estradiol inferiores ou não a 22pg/ml.....	92
Tabela 14 - Distribuição dos doentes dos grupos “controle”, “espinal” e “oral” em números absolutos (n) e em percentagens (%) e grau de significância (p) quanto às concentrações basais de LH e de FSH e Δ absoluto de LH e FSH	93
Tabela 15 - Distribuição dos doentes dos grupos “controle”, “espinal” e “oral” quanto às medianas das concentrações séricas do LH e FSH basais após o teste combinado (Δ absoluto) e grau de significância (p).....	94
Tabela 16 - Distribuição dos doentes dos grupos “controle”, “espinal” e “oral” e nível de significância (p) quanto às medianas das concentrações séricas basais do cortisol, do pico do cortisol, do cortisol urinário, do ACTH e do DHEAS	95
Tabela 17 - Distribuição dos doentes nos grupos “controle”, “espinal” e “oral” em números absolutos (n) e em percentagens (%) quanto à cortisolemia basal nos intervalos <5(g/dl, 5-25(g/dl e >25,1(g/dl às 8h da manhã e nível de significância (p).....	96
Tabela 18 - Distribuição dos doentes dos grupos “controle”, “espinal” e “oral” em números absolutos (n) e em percentagens (%) quanto ao pico da concentração sérica do cortisol inferior ou não a 18 μ g/dl após a hipoglicemia induzida e grau de significância (p).....	97

Tabela 19 - Distribuição dos doentes dos grupos “controle”, “espinal” e “oral” em números absolutos (n) e em percentagens (%) quanto às concentrações do cortisol urinário nos intervalos 50-310 µg/ 24h, inferior a 50 µg / 24h e superior a 310 µg / 24h e grau de significância (p).	98
Tabela 20 - Distribuição dos doentes dos grupos “controle”, “espinal” e “oral” quanto às concentrações séricas de IGF-I agrupadas como -2 a +2 desvios padrão (DP), <-2DP e >2DP e nível de significância (p)	99
Tabela 21 - Distribuição dos doentes dos grupos “controle”, “espinal” e “oral” em números absolutos (n) e em percentagens (%) quanto às concentrações séricas do pico de GH agrupadas como ≥ 3,2 ng/ml e < 3,2 ng/ml e grau de significância (p).....	100
Tabela 22 - Distribuição dos doentes dos grupos “controle”, “espinal” e “oral” quanto às medianas das concentrações séricas de PRL e grau de significância (p).....	101
Tabela 23 - Distribuição dos doentes em números absolutos (n) e em percentagens (%) de acordo com as concentrações séricas do Δ absoluto do TSH após estimulação com TRH superiores a 5 µU/ml e inferiores a 5 µU/ml nos grupos “controle”, “espinal” e “oral” e nível de significância (p).....	102
Tabela 24 - Distribuição das medianas das concentrações séricas de TSH, T3, T4 e T4 livre nos doentes dos grupos “controle”, espinal e “oral” e nível de significância (p).....	103
Tabela 25 - Distribuição dos doentes dos grupos “controle”, “espinal” e “oral” quanto às medianas das concentrações séricas de colesterol, LDL, VLDL, HDL, triglicérides, fibrinogênio, PCR, Lpa e nível de significância (p).....	105
Tabela 26 - Distribuição dos doentes dos grupos “controle”, “espinal” e “oral” em números absolutos (n) e em percentagens (%) quanto às concentrações séricas do colesterol total agrupados com valores inferiores a 200 mg/dl e superiores ou iguais a 200 mg/dl e grau de significância (p)	106
Tabela 27 - Distribuição dos doentes dos grupos “controle”, “espinal” e “oral” em números absolutos (n) e em percentagens (%) quanto às concentrações séricas de glicose agrupadas com valores inferiores, iguais ou superiores a 99 mg/dl e grau de significância (p)	107

Tabela 28 - Distribuição dos doentes dos grupos “controle”, “espinal” e “oral” em números absolutos (n) e em percentagens (%) quanto às concentrações séricas de triglicérides agrupadas como inferiores a 150 mg/dl e superiores ou igual a 150 mg/dl e grau de significância (p).....	108
Tabela 29 - Distribuição dos doentes dos grupos “controle”, “espinal” e “oral” em números absolutos (n) e em percentagens (%) quanto às concentrações séricas de Lp(a) agrupadas como inferior a 10mg/dl e superior ou igual a 10mg/dl e grau de significância (p).....	109
Tabela 30 - Distribuição dos doentes dos grupos “controle”, “espinal” e “oral” em números absolutos (n) e em percentagens (%) quanto às concentrações séricas de fibrinogênio e grau de significância (p).....	110
Tabela 31 - Distribuição dos doentes dos grupos “controle”, “espinal” e “oral” em números absolutos (n) e em percentagens (%) quanto às concentrações séricas de 25-OH-Vitamina D3 e grau de significância (p)	111
Tabela 32 - Distribuição dos doentes do sexo masculino dos grupos “controle”, “espinal” e “oral” em números absolutos (n) e em percentagens (%) quanto às anormalidades densitométricas do corpo inteiro e grau de significância (p)	112
Tabela 33 - Coeficiente de correlação entre os parâmetros da DMO, testosterona total, livre e estradiol nos indivíduos do sexo masculino dos grupos “controle”, “espinal” e “oral”	113
Tabela 34 - Correlação entre os Z-scores do corpo inteiro da densitometria óssea e as idades dos doentes do sexo masculino nos grupos “controle”, “espinal” e “oral” e grau de significância (p).....	113
Tabela 35 - Distribuição dos doentes dos grupos “controle”, “espinal” e “oral” quanto às medianas dos valores da DMO quanto à gordura do corpo inteiro, gordura L1-4, massa magra total e CMO e grau de significância (p).....	114
Tabela 36 - Distribuição dos doentes dos grupos “controle”, “espinal” e “oral” em números absolutos (n) e em percentagens (%) quanto ao uso de antidepressivos e grau de significância (p).....	115

Tabela 37 - Distribuição dos doentes dos grupos “controle”, “espinal” e “oral” em números absolutos (n) e em percentagens (%) quanto ao uso de anti-inflamatório não-hormonal e grau de significância (p).....	116
Tabela 38 - Distribuição dos doentes dos grupos “controle”, “espinal” e “oral” em números absolutos (n) e em percentagens (%) quanto ao uso de relaxante muscular e grau de significância (p).....	117
Tabela 39 - Distribuição dos doentes dos grupos “controle”, “espinal” e “oral” em números absolutos (n) e em percentagens (%) quanto ao uso de anticonvulsivantes e grau de significância (p).....	118
Tabela 40 - Distribuição dos doentes dos grupos “controle”, “espinal” e “oral” em números absolutos (n) e em percentagens (%) quanto ao uso de neuroléptico e grau de significância (p).	118
Tabela 41 - Medidas de dor de acordo com a escala visual analógica (EVA) no momento da entrevista nos doentes dos grupos “controle”, “espinal” e “oral”.....	119
Tabela 42 - Distribuição dos doentes dos grupos “controle”, “espinal” e “oral” em números absolutos (n) e em percentagens (%) quanto aos eventos adversos mais comuns relacionados ao teste combinado e grau de significância (p)	121
Tabela 43 - Distribuição dos doentes dos grupos “espinal” e “oral” em números absolutos (n) e em percentagens (%) quanto aos eventos adversos mais comuns relacionados ao uso da morfina e grau de significância (p).....	122
Tabela 44 - Distribuição dos doentes dos grupos “controle”, “espinal” e “oral” quanto às médias e desvios padrão (DP) dos escores dos domínios do inventário TOPS e grau de significância (p).....	123

LISTA DE QUADROS

- Quadro 1** - Peptídeos endógenos, agonistas e antagonistas, seus receptores e resultados de sua estimulação12
- Quadro 2** - Fármacos administrados por via subaracnóidea com finalidade analgésica em seres humanos29

RESUMO

Valverde Filho J. *O impacto neuroendocrinológico do uso prolongado de morfina por vias espinal e oral no tratamento da dor crônica* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2010. 198 p.

Introdução. Foram avaliados prospectivamente com o questionário de qualidade de vida “Treatment Outcomes in Pain Survey” (TOPS) escala visual analógica (EVA) e a função hipotálamo-hipofisária de 57 doentes com dor não decorrente de doença oncológica; 20 doentes eram do sexo feminino (18 a 45 anos) e 37 do sexo masculino (18 a 60 anos), sendo 19 tratados com 60 ao 120mg/dia de morfina por via oral (grupo oral), 19 com 0,2 a 10 mg/dia de morfina por via espinal (grupo espinal) e 19 sem morfina (grupo controle). **Resultados.** Ocorreu alteração significativa da libido em ambos os sexos nos doentes tratados com morfina por ambas as vias de administração; 84,2% dos doentes do grupo controle não referiram alterações clínicas na esfera sexual. Comprometimento da potência sexual foi significativamente mais referida nos homens do grupo oral que nos do grupo controle, fogacho foi mais prevalente nas doentes do sexo feminino tratadas com morfina por ambas as vias de administração e ocorreu alteração do ciclo menstrual em todas as doentes do sexo feminino tratadas com morfina por via espinal. As concentrações séricas de testosterona total inferiores a < 271 ng/dl foram significativamente mais prevalentes nos doentes dos grupos espinal (58,33%) e oral (70%) do que nos do grupo controle (16,7%)(p=0,012). A concentração sérica do DHEAS foi baixa nos doentes dos grupos espinal e oral. As respostas estimuladas do TSH após estímulo com TRH foram subnormais nos grupos espinal e oral (p=0,020). As concentrações basais e estimuladas de LH, FSH, as plasmáticas basais do ACTH, as plasmáticas do pico e basais do cortisol, a excreção urinária do cortisol, as concentrações basais do IGF-I e do pico do GH durante o teste de tolerância da insulina e concentração sérica dos hormônios tireoidianos. não diferiram estatisticamente entre os grupos. As concentrações séricas do colesterol total acima de 200mg/dl e concentrações elevadas do PCR foram significativamente mais frequentes nos doentes dos grupos espinal e oral do que nos do grupo controle (p=0,03). As concentrações séricas do fibrinogênio, colesterol e frações, triglicérides e Lp(a) foram similares nos doentes dos três grupos. A concentração sérica de 25-OH-vitamina D3 foi menor que 30ng/ml em 69% a 94% dos doentes e não se evidenciou diferença significativa entre os três grupos. A DMO do corpo inteiro foi abaixo do valor normal nos doentes do sexo masculino do grupo espinal (p=0,014). Houve prevalência significativa de osteopenia (p=0,01) nos doentes do grupo espinal e osteoporose densitométrica nos doentes do grupo oral (p=0,023) em relação aos do grupo controle. A perda óssea não se relacionou a qualquer alteração hormonal. **Conclusão.** O hipogonadismo-hipogonadotrófico foi prevalente nos usuários de morfina. A morfina pode ter induzido à perda óssea. Ocorreu alta prevalência de deficiência de 25-OH-VitD3 nos doentes dos três grupos. Os eixos GH, TSH, ACTH e as variáveis do risco cardiovascular foram menos comprometidos com o uso da morfina.

Descritores. Morfina, dor, doença crônica, hormônios, bomba de infusão implantável, perda óssea.

SUMMARY

Valverde Filho J. *Neuroendocrine and metabolic effect of the treatment of non-cancer pain patients with morphine used through oral or spinal route*. [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo"; 2010. 198 p.

Abstract: The hypothalamic-pituitary function, the quality of life and the pain severity of 57 non-cancer pain patients treated or not with morphine through the oral or spinal route were prospective analyzed. Twenty were females (18 - 60 yr) and 37, males (18 - 45 yr). Nineteen were treated with 60 to 120mg/day of morphine sulfate through the oral route ("oral group"), 19, with 0.2 to 10 mg/day of morphine infused into the intrathecal space through a implanted pump ("spinal group"), and 19, with non-opioid analgesics and adjuvants ("control group"). **Results.** Patients treated with morphine developed significant impairment of the libido and more men of the "oral group" developed reduction of sexual potency than of the "control group", more women treated with morphine presented hot flushes than women of the "control group", and all women of the "spinal group" had menstrual cycle dysfunction. More patients treated with morphine presented total serum testosterone levels <271 ng/dL than patients of the "control group" ($p=0.012$). Serum basal or stimulated LH and FSH levels, basal ACTH plasma levels, basal and peak cortisol plasma levels, basal serum IGF-I levels, GH serum peak during the insulin tolerance test, 24h free cortisol urinary excretion, serum concentration of thyroid hormones, serum fibrinogen, cholesterol fractions, triglycerides and Lpa levels were not statistically different among the patients included in any of the three study groups. More patients treated with morphine presented reduced DHEAS serum levels and subnormal TSH serum responses stimulated with TRH ($p=0.020$). More patients treated with morphine presented total cholesterol serum levels >200 mg/dL and higher C-reactive protein levels ($p=0.03$) than those of the "control group". The serum 25-OH-vitamin D levels were lower than 30ng/mL in 69% to 94% of the patients in patients belonging to all 3 study groups. More men of the "spinal group" presented total body BMD below normal than patients of the other groups ($p=0.014$). The prevalence of osteopenia was higher ($p=0.01$) in the "spinal group" patients and more patients of the "oral group" presented osteoporosis ($p=0.023$) than those of the "control group". The bone losses were not related to any hormonal change. **Conclusions.** Hypogonadotrophic hypogonadism was more prevalent in patients treated with morphine; bone loss could be related with the use of morphine. GH, TSH, and ACTH axis serum levels were lower and the cardiovascular risk parameters were less frequent in patients treated with morphine. There prevalence of 25-OH-vitamin D deficiency was high in the patients of all three study groups.

Descriptors: Morphine, pain, chronic disease, hormones, implantable pumps for spinal delivery of drugs, bone loss.

1 INTRODUÇÃO

Os doentes com dor crônica geralmente são submetidos a diversos tratamentos para controlar e aliviar o sofrimento e promover melhor qualidade de vida.

A administração de analgésicos opióides e não-opióides pela via oral (VO) é o método mais apropriado para o tratamento farmacológico da dor rebelde pois é mais natural e seus custos geralmente são baixos. Entretanto, muitas vezes, pode ser necessário o uso de métodos complexos de administração para que os resultados sejam satisfatórios. Dentre estes, destaca-se a infusão de medicamentos nos compartimentos do líquido cefalorraquidiano (LCR) espinal ou ventricular pois esta via possibilita analgesia mais eficaz e mais prolongada com doses reduzidas e consequentemente, com menor intensidade de efeitos adversos das drogas analgésicas ou adjuvantes. A morfina é o opióide mais apropriado para ser administrado no compartimento subaracnóideo com finalidade analgésica. Além das vantagens gerais de seu uso por esta via, o método impede que concentrações expressivas de seus metabólitos neurotóxicos, alcancem a circulação sistêmica.

Entretanto, tanto a administração por VO como intraespinal de morfina pode causar vários efeitos indesejáveis como diaforese, déficit de concentração e de memória, insônia, náusea, vômito, edema periférico, prurido e outras anormalidades. Foi evidenciada redução da concentração

sérica dos hormônios gonadotróficos e transtornos da libido em usuários dos opióides utilizados pela via sistêmica. Entretanto, há controvérsias sobre a ocorrência destas repercussões em doentes tratados com opióides pela via espinal, ainda não foi adequadamente avaliado o impacto da administração prolongada de morfina pelas vias sistêmica ou espinal no metabolismo ósseo e na atividade de alguns hormônios e a correlação destas possíveis alterações na qualidade de vida dos doentes com dor crônica não relacionada ao câncer. Estas, dentre outras razões, justificam a realização de um trabalho que objetiva a analisar e, possivelmente esclarecer algumas destas questões.

2 OBJETIVOS

OBJETIVO GERAL

1. Avaliar a influência da utilização crônica de morfina pelas vias espinal ou oral na atividade hormonal, metabolismo ósseo, lipídico, glicêmico e a qualidade de vida de doentes com dor crônica não decorrente de câncer.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Avaliar às concentrações séricas dos hormônios nos doentes com dor crônica não decorrente de doença oncológica tratados com ou sem morfina.
2. Avaliar o metabolismo lipídico, glicêmico e os marcadores do metabolismo ósseo e cardiovascular de doentes com dor crônica não decorrente de doença oncológica tratados com ou sem morfina.
3. Avaliar as correlações entre às concentrações séricas de hormônios e a qualidade de vida com a administração de morfina pelas vias espinal ou oral a doentes com dor crônica não decorrente de doença oncológica.
4. Avaliar os possíveis efeitos da interação entre o uso ou não da morfina e a qualidade de vida.

3 HIPÓTESES

1. Os doentes com dor crônica não decorrente do câncer que utilizam prolongadamente morfina por via subaracnóidea ou oral apresentam, de modo diferente entre si, mais disfunções hormonais e metabólicas que doentes com dor crônica não usuários de morfina.
2. As disfunções dos hormônios sexuais e do metabolismo lipídico, glicídico e ósseo relacionam-se com pior qualidade de vida.

4 REVISÃO DA LITERATURA

Os opióides são analgésicos que mimetizam a ação dos peptídeos opióides endógenos. Os estudos baseados em imuno-histoquímica em que se analisaram a atividade do ácido ribonucléico mensageiro (RNAm) dos pró-peptídeos e anticorpos contra as sequências dos aminoácidos dos receptores permitiram, com grande resolução, a identificação dos neurônios que contêm os diferentes tipos de opióides e seus receptores (Riedel *et al.*, 1996; Zhang *et al.*, 1998).

Foram isoladas quatro famílias de peptídeos opióides endógenos: as encefalinas, as endorfinas, as dinorfinas e as nociceptinas (Hughes *et al.*, 1975) que têm como precursores, a pró-encefalina (pró-encefalina-A), a pró-opiomelanocortina e a pró-dinorfina (pró-encefalina-B) (Pasternack, 1993). Cada família deriva de um polipeptídeo precursor distinto e distribui-se de modo particular (Kosterlitz, 1985; Dickenson e Suzuki, 1999).

Foram identificadas e clonadas três classes distintas de receptores opióides no SNC que exercem atividade marcante na supressão da dor, ou seja, os receptores μ , κ e δ (Finley *et al.*, 2008). Os peptídeos opióides endógenos apresentam seletividade diferente para as várias classes de receptores opióides (Hertz, 1987; Reisine e Pasternak, 1996).

Os peptídeos derivados da pró-encefalina estão presentes em diversas regiões do SNC relacionadas ao processamento da dor (lâminas I e II do corno posterior da substância cinzenta da medula espinal ou CPME,

núcleo do trato espinal do nervo trigêmeo, substância cinzenta periaquedutal mesencefálica), à modulação do comportamento (amígdala, hipocampo, locomotorio, cerúleo, córtex cerebral), ao controle motor (núcleo caudado, globo pálido) (Carr e Cousins, 1998; Valle *et al.*, 2001; Molloy, 2002) e à regulação das funções neurovegetativas (bulbo) e neuroendócrinas (eminência mediana) (Pasternack, 1993).

A transmissão nociceptiva é inibida pelos opióides em diferentes regiões do sistema somatossensitivo e supressor das vias de dor. A ativação dos receptores opióides induz ações moleculares e celulares como, a inibição dos canais de Ca^{++} , importante mecanismo inibitório da dor de origem periférica (Ingram, 2000).

A ação analgésica decorre da ativação da proteína G. Os receptores opióides ligados à proteína G ativam uma enzima ou um canal iônico e deste modo alteram a fosforilação proteica inibem o AMPc, que atua como segundo mensageiro no interior da célula ao ativar enzimas proteicas (Trescot *et al.*, 2008a).

Existem diferenças entre os diferentes opióides quanto à capacidade de ligação nos seus receptores. Ao serem ativados pelos opióides agonistas, os receptores opióides localizados nas terminações pré-sinápticas das fibras nociceptivas C e A δ inibem os canais de Ca^{++} dependentes de voltagem do que resulta redução das concentrações do AMPc e bloqueio da liberação de neurotransmissores excitatórios como, o glutamato, a substância P (SP) e o

peptídeo relacionado geneticamente à calcitonina (CGRP) no CPME, resultando em alívio da dor (Trescot *et al.*, 2008a).

O receptor OP_3 ou μ é subclassificado em μ_1 , μ_2 e μ_3 . A ligação dos opióides aos receptores μ_1 resulta em analgesia supraespinal e em dependência; a ligação aos receptores μ_2 resulta em analgesia espinal, miose, depressão respiratória, sedação, inibição da motilidade gastrointestinal e bradicardia. As encefalinas são relativamente seletivas para ligantes nos receptores δ e estes receptores relacionam-se à analgesia e à euforia (Trescot *et al.*, 2008a). A administração sistêmica dos agonistas κ em animais proporciona analgesia possivelmente dependente de sua ação nos receptores opióides periféricos. Entretanto, em altas doses, os agonistas κ atuam nos receptores opióides centrais e proporcionam analgesia (Smith, 2008a). Os receptores orfanina, nociceptina ou ORL-1 estão presentes na medula espinal e no tronco encefálico e participam do mecanismo da modulação da dor.

No Quadro 1 apresentam-se os receptores opióides mais estudados e algumas das ações dos peptídeos e opióides endógenos.

Quadro 1 - Peptídeos endógenos, agonistas e antagonistas, seus receptores e resultados de sua estimulação (Adaptado de Trescot *et al.*, 2008a)

Peptídeos endógenos e fármacos opióides	Receptores opióides			
	Mu (μ)	Delta (δ)	Kappa (κ)	ORL-1
	OP3 ou MOR	OP1 ou DOR	OP2 ou KOR	-
	μ 1 – Analgesia μ 2 - Sedação, vômito depressão respiratória, prurido, euforia, retenção urinária, dependência física e liberação de prolactina	Analgesia espinal	Analgesia, sedação, dispnéia, efeitos psicomiméticos, miose, depressão respiratória, euforia e disforia	Dor, estresse, emoções, respiração, termorregulação, nocicepção, apetite e ação imunológica
Peptídeos endógenos				
Enkefalinas	Agonista	Agonista	-	-
β - endorfina	Agonista	Agonista	-	-
Dinorfina A	Agonista	-	Agonista	
Nociceptina ou Orfanina	-	-	-	Agonista
Fármacos opióides				
Morfina	Agonista	-	Agonista fraco	-
Codeína	Agonista fraco	Agonista fraco	-	-
Fentanila	Agonista	-	-	-
Meperidina	Agonista	Agonista	-	-
Metadona	Agonista	-	-	-
Antagonistas				
Naloxona	Antagonista	Antagonista fraco	Antagonista	-
Naltrexona	Antagonista	Antagonista fraco	Antagonista	-

O uso dos antagonistas opióides muito contribuiu para definir as ações farmacológicas dos receptores (Reisine e Pasternak, 1996). Em modelos animais evidenciou-se que a morfina proporciona analgesia quando administrada pelas vias espinal (μ 1) e supraespinal (μ 2) (Pasternack, 1993;

Smith, 2008b). O aumento da dose do opióide agonista do receptor μ proporciona aumento da analgesia linearmente. A qualidade da analgesia limita-se à intensidade dos efeitos intoleráveis causados pelo aumento da dose (Trescot *et al.*, 2008b).

4.1 Fármacos opióides

4.1.1 Opióides fracos

A codeína é o modelo do opióide fraco; sua potência não ultrapassa 50% da potência da morfina. É pró-droga e sua eficácia por VO/parenteral é de aproximadamente dois terços (Teixeira *et al.*, 2001; Trescot *et al.*, 2008b).

O propoxifeno é derivado sintético estruturalmente relacionado à metadona. Sua dose é equipotente à da codeína. A atividade analgésica deve-se a a seu isômero dextrógeno (dextropropoxifeno). A meia vida é de 6 a 12 horas e a duração da analgesia efetiva, de 3 a 5 horas (Trescot *et al.*, 2008b).

O tramadol é mistura racêmica de dois enantiômeros. Exerce ação analgésica seletiva nos receptores μ e inibe a recaptura de serotonina na fenda sináptica. Pode ser administrado por diversas vias como, a VO, a VR, a IM, a SC, a IV, as espinais peridural ou subaracnóidea e a intraventricular (Lara Jr, 2006). É convertido no fígado a O-desmetil-tramadol pelo sistema CYP2D6 (Trescot *et al.*, 2008b).

4.1.2 Opióides fortes

Os opióides fortes mais utilizados são a morfina, a metadona, a meperidina, a oxicodona, a fentanila, a sufentanila, a alfentanila e a remifentanila (Krause e Spiegel, 2009).

A morfina é um dos principais produtos ativos do ópio. O sulfato e o cloridrato de morfina são apresentados como suspensões, supositórios, comprimidos ou ampolas (Omoigui *et al.*, 1995; Teixeira e Teixeira, 2006). É absorvida por todas as vias de administração. Por VO, é bem absorvida no intestino delgado. O início da sua ação analgésica ocorre em 20 a 40 minutos e sua biodisponibilidade é baixa (aproximadamente 25%) devido à intensa biotransformação decorrente do efeito da primeira passagem pelo fígado, onde sofre conjugação com o ácido glucurônico formando um metabólitos ativos, a morfina-6-glucuronida (M-6-G) e a morfina-3-glucuronida (M-3-G). A M-6-G liga-se aos receptores opióides e contribui substancialmente para o efeito analgésico da morfina e para a ocorrência de náuseas, vômitos e depressão respiratória (Thompson *et al.*, 1992; Teixeira e Teixeira, 2006; Krause e Spiegel, 2009). Cerca de 5% da morfina sofre desmetilação resultando na formação de normorfina e em pequena quantidade de codeína que se acumulam, especialmente em doentes com insuficiência renal (Teixeira e Teixeira, 2006).

A morfina é bem tolerada em doentes com hepatopatia; nessa eventualidade a meia-vida pode prolongar-se e a dose necessária pode ser espaçada para três a quatro vezes ao dia (Teixeira e Teixeira, 2006).

A administração dos opióides pelas vias peridural ou subaracnóidea apresenta a vantagem de proporcionar alívio da dor sem alterar as funções motoras e sensitivas observadas quando anestésicos locais são empregados para analgesia. O conceito de que a administração espinal de opióides minimiza a dose e os efeitos colaterais é verdadeiro para a morfina, o que torna este fármaco o agente de escolha para a analgesia pela via subaracnóidea (Teixeira e Teixeira, 2006; Sakata, 2006).

A metadona é opióide sintético agonista μ . Constitui mistura racêmica de dois enantiômeros. É utilizada como analgésico especialmente em programas de reabilitação, desintoxicação de dependentes de opióides e manutenção temporária da analgesia quando há objetivo de se suprimir outros opióides (Teixeira e Teixeira, 2006).

A oxycodona é opióide sintético agonista μ e κ . Apresenta potência dez vezes maior do que a codeína e biodisponibilidade por VO de dois terços; por VO é cerca de uma e meia a duas vezes mais potente do que a morfina (Kaiko *et al.*, 1996; Trescot *et al.*, 2008b). A apresentação como liberação rápida e prolongada torna-a apropriada para o tratamento das dores aguda e crônica. A oxycodona não é utilizada por via espinal (Bennett *et al.*, 2000).

Fentanila é agonista sintético μ , 80 vezes mais potente do que a morfina. Apresenta início rápido de ação e curta duração de efeito. É lipofílica e disponível para uso pelas vias IV, TD, espinal e transmucosa oral

(Donner e Zenz 1995; Omoigui *et al.*, 1995; Teixeira, 2003; Trescot *et al.*, 2008b).

4.1.3 Atuação dos opióides como analgésicos no sistema nervoso periférico

Desde a década de 1990, sabe-se que os agonistas de receptores μ atuam localmente nos animais e atuam como analgésicos ao ligarem-se aos receptores opióides do sistema nervoso periférico. A metiliodida, composto quaternário que não cruza a barreira hematoencefálica produz efeito analgésico localizado após sua administração por via intradérmica, mas não pela via SC no local da injeção (Smith, 2008b).

Os receptores opióides periféricos são inativos sob condições normais, mas tornam-se ativos quando ocorre inflamação ou lesão tecidual (Stein *et al.*, 1990; Stein *et al.*, 1993; Stein, 1995; Smith, 2008b). A bradicinina aumenta a eficácia dos receptores opióides μ nas ligações proteicas (Smith, 2008b).

4.1.4 Ação no corno posterior da substância cinzenta da medula espinal

Os opióides exercem ações pré e pós-sinápticas. Os receptores opióides localizam-se preferencialmente nas terminações nervosas presentes na lâmina I das fibras nociceptivas do tipo C do sistema nervoso periférico e na substância gelatinosa do CPME, locais onde há predominância dos receptores μ , δ e κ . Estes são sintetizados nos corpos celulares dos gânglios das raízes sensitivas e transportados para as terminações distais e centrais das fibras C (Dickenson e Suzuki, 1999).

4.1.5 Ação no sistema nervoso central supraespinal

Os receptores opióides são abundantes em diversas regiões do encéfalo onde regulam várias funções, muitas das quais relacionadas ao processamento das sensibilidade, das emoções, dos estresses e das recompensas (Mansour *et al.*, 1995; Zubieta *et al.*, 2003).

Em doentes com dores neuropáticas centrais ou periféricas podem ocorrer alterações na distribuição dos receptores opióides do que resulta comprometimento da sensibilidade dos doentes aos efeitos dos opióides (Smith, 2008b).

4.1.6 Efeitos dos opióides na ventilação pulmonar

Os opióides causam redução da velocidade da ventilação pulmonar, do volume corrente e da relação ventilação/minuto. A depressão respiratória deve-se à sua ação nos receptores μ , κ e δ localizados no tronco encefálico (Teixeira, 2003; Trescot *et al.*, 2008a).

Doses elevadas de morfina associadamente ou não a outros opióides agonistas μ podem causar apnéia ou diminuição da frequência respiratória. Dependendo da dose e da sensibilidade, os doentes, quando solicitados, podem aumentar a frequência respiratória, mas voltam a reduzi-la quando a atenção para atender a ordem é suprimida (Teixeira, 2003).

4.1.7 Efeitos no trato gastrointestinal

Os opióides causam náuseas e vômitos pois agem na zona quimiorreceptora do bulbo. É provável que a morfina e os opióides sintéticos a ela relacionados, aumentem a sensibilidade vestibular, fenômeno relacionado a seus efeitos nauseantes e eméticos (Foley e Inturrisi, 1987), que por sua vez, podem limitar seu uso e resultar em abandono do tratamento (Benjamin *et al.*, 2008).

Os opióides podem alentecer o movimento intestinal e o esvaziamento gástrico. Disto resulta aumento da viscosidade do conteúdo intestinal, do que resulta obstipação intestinal, adversidade que pode comprometer significativamente a qualidade de vida dos doentes, implicar na

necessidade de redução das doses e, portanto, da eficácia analgésica dos opióides (Duthie e Nimmo, 1987; Reisine e Pasternak, 1996; Thomas *et al.*, 2008).

Os receptores opióides μ relacionados à motricidade intestinal estão presentes nos plexos mioentérico e submucoso e nas células endócrinas da mucosa do trato gastrointestinal e nos neurônios do SNC que modulam a atividade neurovegetativa ao reduzirem a atividade dos neurônios inibitórios e excitatórios no plexo mioentérico. Os opióides aumentam o tono da musculatura lisa e inibem a peristalse necessária para a propulsão do conteúdo intestinal. O alentecimento do movimento intestinal mais frequentemente decorrente da ação periférica dos opióides do que da sua ação central (Berde e Nurko, 2008; Thomas *et al.*, 2008).

A constipação ocorre em 40 a 95% dos doentes mesmo após o uso de dose única de morfina. A constipação crônica pode evoluir para formação de hemorróidas, dor retal e obstrução intestinal (Benyamin *et al.*, 2008).

Os opióides podem causar espasmos e aumento da pressão do trato biliar (constrição ou espasmo do esfíncter de Oddi), aumento do tono da musculatura lisa, prolongamento do período de esvaziamento gástrico (do que resulta em comprometimento da absorção de medicamentos administrados pela VO e aumento do risco de refluxo gastroesofágico), redução da secreção do ácido clorídrico, da bile e do suco pancreático, aumento da absorção da água e da viscosidade do quimo (permanência

prolongada do bolo alimentar no intestino delgado) (Omoigui, 1995; Teixeira e Teixeira, 2006).

Náuseas e vômitos ocorre em 50% dos doentes, o que implica, muitas vezes, na necessidade de uso de medicação antiemética (Twycross, 1994; Teixeira e Teixeira, 2006).

Habitualmente ocorre tolerância precoce para os diversos efeitos indesejáveis dos opióides exceto para a constipação (Gallagher e Rosenthal, 2008).

4.1.8 Efeitos no sistema cardiocirculatório

A morfina pode liberar histamina e causar vasodilatação periférica, redução da resistência vascular periférica, inibição dos reflexos baroreceptores e hipotensão arterial. Podem ocorrer bradicardia, devido à estimulação do sistema nervoso neurovegetativo parassimpático, e prolongamento do intervalo QT do eletrocardiograma em doentes que utilizam doses de 40 a 200mg diárias de metadona para tratar a dor crônica. Há significativa correlação desta complicação com o uso concomitante de inibidores do CYP3A4 como a fluoxetina, claritromicina, fluconazol e valproato (Roth *et al.*, 1988; Benyamin *et al.*, 2008).

4.1.9 Efeitos no sistema imunológico

As endorfinas e as encefalinas atuam como hormônios quando secretadas na circulação sistêmica. Podem, portanto, influenciar as atividades de defesa e de imunidade dos tecidos periféricos. A administração de morfina aos animais suprime a atividade citotóxica natural, acelera o crescimento dos implantes tumorais e reduz a proliferação dos timócitos como resposta à IL-2 ou aos mitógenos (Teixeira, 2003).

Entretanto, na prática clínica, nem todos os opióides exibem efeitos semelhantes no sistema imunológico. O tramadol pode aumentar a proliferação linfocitária e a liberação de IL-2 (Benyamin *et al.*, 2008).

4.1.10 Tolerância e dependência física e psíquica

A possibilidade de dependência física e psíquica é a maior preocupação relacionada ao uso de opióides no tratamento da dor não-oncológica (Lara Jr, 2006).

A administração crônica de opióides pode ativar as vias rostrocaudais serotoninérgicas e noradrenérgicas oriundas do tronco encefálico e inibir a adenilciclase, fenômeno associado à tolerância e à dependência. Pode também antagonizar os receptores N-metil D-aspartato (NMDA). A ativação destes receptores pode agravar a dor neuropática e contribuir para a instalação da tolerância (Ingram, 2000; Trescot *et al.*, 2008a).

O óxido nítrico controla funções fisiológicas e modula algumas ações da morfina e pode reduzir ou aumentar a dependência aos opióides (Toda *et al.*, 2009).

Tolerância é compreendida como redução da potência analgésica de um fármaco ao longo do tempo quando as mesmas doses são administradas repetidamente. A dependência física caracteriza-se como reações fisiológicas, psicológicas e comportamentais decorrentes da retirada abrupta do fármaco; envolve a hiperatividade dos sistemas neurovegetativos e somáticos e não significa vício (Teixeira, 2003; Benyamin *et al.*, 2008).

A tolerância e a síndrome da retirada podem ser evitadas com ajustamentos periódicos das doses dos opióides (Hall e Mattick, 2007; Trescot *et al.*, 2008b).

Vício é a busca compulsiva e utilização de um fármaco, apesar do alerta sobre a possibilidade de causar danos físicos, psíquicos e sociais. Pode ser tratada com buprenorfina (agonista opióide parcial) ou metadona, dentre outras medidas. Pseudovício é conceituado como comportamento aberrante à ocorrência de dor devido à evolução da doença causal ou uso de dose inadequada do medicamento (Teixeira, 2003; Lara Jr, 2006; Gallagher e Rosenthal, 2008).

4.1.11 Vias de administração e eficácia

Os opióides podem ser empregados pelas vias VO, VR, sublingual (SL), nasal (IN), IM, IV, SC, transdérmica (TD), tópica, espinal peridural, ou subaracnóidea, intra-articular, intraventricular e intracavitária (Lara Jr, 2006).

Os efeitos analgésicos dependem do local da ação do opióide, das suas características físicoquímicas, dos seus mecanismos específicos de transporte, do fluxo sanguíneo no local da aplicação ou absorção e da sua permeabilidade tecidual (Teixeira, 2003). A escolha do opióide deve ser individualizada em função do modo de administração e dos efeitos colaterais. Para idosos, são recomendadas doses reduzidas pois os níveis sanguíneos geralmente tornam-se mais elevados e os efeitos colaterais mais pronunciados em relação aos indivíduos jovens (Aubrun *et al.*, 2003).

4.1.11.1 Via oral

Grande quantidade dos fármacos administrados por VO é retirada do plasma pelo efeito da primeira passagem pelo fígado. A absorção depende da superfície de contato, do fluxo sanguíneo na região da absorção, do estado físico do medicamento e da sua concentração no local da absorção. Os fármacos não ionizados e mais lipofílicos podem sofrer absorção passiva (Gutstein e Akil, 2008).

As apresentações de liberação prolongada de oxicodona, morfina, tramadol e hidromorfona são bem toleradas por VO e proporcionam

liberação regular do analgésico de modo a manter concentrações plasmáticas estáveis e suficientes para controlar efetivamente a dor (Shang e Gan, 2003).

4.1.11.2 Via intravenosa

A via IV é utilizada quando se objetiva controlar rapidamente a dor. A rapidez com que o efeito analgésico é alcançado favorece a titulação do fármaco para atender as necessidades individuais e o alcance da concentração sanguínea satisfatória e sua manutenção constante (Edwards e Asdourian, 1993). Morfina, fentanila e tramadol são os fármacos opióides de primeira escolha no nosso meio para tratar a dor moderada ou intensa por esta via (Cepeda *et al.*, 1995).

4.1.11.3 Via intramuscular

Há grande variabilidade quanto à latência (30 a 60 minutos), magnitude e duração da analgesia induzida quando a via IM é utilizada, o que a torna inapropriada para controlar rapidamente a dor. Os opióides administrados por esta via não aliviam a dor em cerca da metade das intervenções (Cousins, 1994). Além disto, a injeção causa dor (Schug, 1999). As aplicações IM repetidas devem ser evitadas, pois podem causar fibrose, abscesso ou lesão nervosa (Cousins, 1994).

4.1.11.4 Via subcutânea

A via SC é utilizada quando os doentes não deglutem ou não dispõem de acesso para o uso da via IV. A administração por esta via pode ser em bolo ou via dispositivos mecânicos para infusão, semelhantemente ao que ocorre com o método de analgesia controlada pelo paciente. Além de efetiva no controle da dor, é de baixo custo e bem tolerada mesmo para casos em que há necessidade de tratamento prolongado. Os opióides são os fármacos de escolha para o uso desta via, pois geralmente não causam irritação ou dor no local das aplicações. A absorção inicia-se quase que imediatamente mas depende da circulação no local da administração. Os volumes administrados devem ser pequenos. As concentrações plasmáticas dos opióides mantêm-se estáveis de modo semelhante ao que ocorre com a IV (Semple *et al.*, 1990). A absorção é mais rápida quanto mais hidrossolúvel é o fármaco administrado por esta via (Teixeira e Teixeira, 2006).

4.1.11.5 Via transdérmica

A via TD possibilita ação contínua e prolongada dos fármacos, com pequenas flutuações na concentração plasmática. Fentanila, buprenorfina e tramadol são os opióides mais empregados pela via TD (Grond *et al.*, 2000; Teixeira e Teixeira, 2006). A fentanila é a mais utilizada, pois apresenta baixo peso molecular e alta solubilidade, tanto na gordura quanto na água. Seu pico plasmático e seu início da ação analgésica efetiva inicia-se 24

horas após a aplicação e a analgesia dura cerca de 72 horas (Barros e Ferris, 2009).

4.1.11.6 Via intranasal

A via IN possibilita boa absorção dos opióides porque a superfície de absorção da cavidade nasal é altamente irrigada. A biodisponibilidade elevada da fentanila e da meperidina administradas pela via IN possibilita que alcancem rapidamente concentrações plasmáticas analgésicas (Striebel, 1996; Barros e Ferris, 2009).

4.1.11.7 Via espinal

Yaksh e Rudy (1976) propuseram o uso da via espinal para injeção de opióides como morfina, fentanila ou codeína para induzir analgesia em animais. Desde então, a via espinal para administração de opióides passou a ser rotineiramente utilizada com a finalidade de anestesia ou tratamento das dores agudas e crônicas. Diversos analgésicos ou adjuvantes podem ser utilizados por esta via como, os opióides, os anestésicos locais, os agonistas adrenérgicos- α_2 e os inibidores da colinesterase, dentre outros fármacos (Cerdeira e Eisenach, 1997). A utilização da via espinal para infusão de opióides ganhou destaque quando se vislumbrou a possibilidade de se destacar os efeitos analgésicos espinais dos demais efeitos encefálicos provocados por opióides. Contudo, esta distinção não é absoluta, uma vez

que os opióides podem alcançar o tronco encefálico devido à sua difusão rostral no LCR ou sua absorção e redistribuição através da circulação sistêmica (Bernards, 1999).

A cinética dos fármacos nos compartimentos peridural ou subaracnóideo e a biodisponibilidade no receptor opióide varia entre os fármacos hidrofílicos e os lipofílicos. Os opióides difundem-se através das meninges. A duramáter compõem-se de material de colágeno e fibras elásticas e apresenta amplos espaços que possibilitam a passagem livre dos fármacos. A membrana aracnóide é a principal barreira entre os espaços peridural e subaracnóideo; representa 90% da resistência à difusão dos fármacos. É composta de seis a dez camadas de células epiteliais sobrepostas e conectadas entre si; a alternância entre as membranas hidrofóbicas e as regiões aquosas justificam o fato de os fármacos com lipossolubilidade intermediária serem mais difusíveis do que aqueles altamente lipofílicos. As drogas muito lipofílicas tendem a permanecer nas membranas celulares e a difundir-se pouco para o citoplasma, o que prolonga o período para alcançar a próxima membrana. As drogas hidrofóbicas tendem a permanecer no citoplasma aquoso das células e não ultrapassam facilmente a barreira (Eisenach, 1993; Bernards, 1999; Brennan, 2002).

A administração dos opióides pela via peridural oferece às moléculas dos fármacos a numerosos microambientes regionais onde podem alojar-se: gordura peridural, ligamentos perineurais, meninges, LCR, substâncias

branca e cinzenta da medula espinal, mielina, membranas axoniais, líquido extracelular e organelas intracelulares, dentre outras. Fármacos que preferencialmente ligam-se a outras estruturas que a substância cinzenta da medula espinal onde se encontram os receptores opióides exercem pouco efeito analgésico. Os opióides administrados pela via espinal induzem analgesia ao ligar-se aos receptores μ_2 , δ_2 e κ_1 das terminações das fibras C que se destinam especialmente à lâmina I e à substância gelatinosa do CPME (Bernards, 1999; Gerber, 2003; Phan *et al.*, 2005).

No Quadro 2 são apresentados os analgésicos opióides e não-opiídes mais administrados por via subaracnóidea em seres humanos para o alívio da dor (Dougherty e Staats, 1999). A combinação de opióides com outros fármacos analgésicos ou adjuvantes aumenta o limiar nociceptivo, prolonga a analgesia e melhora a eficácia analgésica (Smith *et al.*, 2008).

Quadro 2 - Fármacos administrados por via subaracnóidea com finalidade analgésica em seres humanos (Adaptado de Dougherty e Staats, 1999).

Classe	Fármaco	Infusão crônica	Infusão em bolo
Anestésico local*			
	Bupivacaína	Sim	Sim
	Lidocaína	Sim	Sim
	Tetracaína	Sim	Sim
Antagonistas de canal de cálcio			
	Verapamila		Sim
	Conotoxina		Sim
Antagonista NMDA			
	Cetamina		Sim
Agonistas GABA			
	Midazolam		Sim
	Baclofeno#	Sim	Sim
Agonistas adrenérgicos-α_2			
	Clonidina	Sim	Sim
Inibidores da acetilcolinesterase			
	Fisostigmina		Sim
	Neostigmina		Sim
Agonistas da adenosina			
	Adenosina		Sim
Agonistas opióides			
	Morfina	Sim	Sim
	Hidromorfona	Sim	Sim
	Fentanila	Sim	Sim
	Meperidina	Sim	Sim
	Sufentanila	Sim	Sim
	D-ala-D-leu-encefalina	Sim	Sim
	Dinorfina		Sim
	β -endorfina		Sim
Somatostatina			
	Somatostatina		Sim
	Octreótide	Sim	Sim

Sim=Fármacos testados como analgésicos para administrações subaracnóidea agudas e crônicas.

*Fármacos testados combinados ou isoladamente com os opióides.

Administrado por infusão prolongada para tratar a espasticidade

A administração da morfina pela via espinal para tratar doentes com dor crônica de difícil controle é segura e eficaz (Penn e Paice, 1987). Pode ocorrer tolerância aos opióides; a combinação dos opióides com fármacos de classes diferentes, como os anestésicos locais e a clonidina é opção que pode proporcionar melhora controle da dor nestas eventualidades (Rainov *et al.*, 2001). A morfina e a hidromorfona são os principais opióides utilizados prolongadamente por via subaracnóidea (Hassenbusch *et al.*, 2004). Apresentam como vantagem a possibilidade de proporcionar analgesia satisfatória quando associados a fármacos não-opioides e de possibilitar fácil reversão dos efeitos adversos (Dougherty e Staats, 1999).

O método deve ser utilizado em doentes que não usufruem de alívio adequado da dor com o uso dos analgésicos sistêmicos ou quando estes causam efeitos adversos intoleráveis (Belverud *et al.*, 2008). O uso de dispositivos implantáveis para infusão espinal prolongada possibilita administração em bolo ou contínua de opióides de modo eficaz e com poucos efeitos adversos (Tutak e Doleys, 1996; Hassenbusch e Portenoy, 2000).

O implante do sistema de infusão de fármacos por via espinal deve ser realizado após a avaliação preliminar da eficácia da administração da morfina por via peridural. Deve-se também considerar a conversão das doses utilizadas pela VO para as doses equivalentes pela via subaracnóidea para determinar-se a dose mais adequada para a infusão por via espinal (Wallace e Yaksh, 2000; Belverud *et al.*, 2008; Shaheen *et al.*, 2009).

A suspensão abrupta dos opióides por via espinal pode provocar comportamento obsessivo-compulsivo, taquicardia, hipertensão arterial sistêmica, diaforese, piloereção, náusea, vômito, diarreia, dor abdominal e *delirium* (Barros e Ferris, 2009). Quando administrado pela via subaracnóidea pode organizar-se massa composta de tecido inflamatório na extremidade do cateter intraespinal (Yaksh *et al.*, 2003). Deve-se suspeitar da presença desta ocorrência quando houver perda súbita da eficácia ou instalação de sintomas neurológicos novos ou mais intensos que os previamente evidenciados. A suspensão do tratamento pode acompanhar-se do desaparecimento dos sintomas causados pelo granuloma em dois a cinco meses (Yaksh e Malkmus, 1999). Este fenômeno parece relacionar-se à concentração (maior que 25mg/ml), à dose diária (maior que 10mg/dia) e à duração do tratamento. Entretanto, em 39% dos casos, as concentrações foram inferiores a 25mg/ml e, em 30%, as doses foram inferiores a 10mg/dia nos trabalhos de Smith *et al.* (2008) e Knight *et al.* (2007). A associação de clonidina com morfina parece reduzir a formação dos granulomas (Yaksh *et al.*, 2002; Hassenbusch *et al.*, 2002; Toombs *et al.*, 2005).

4.1.12 Outros efeitos

Especialmente durante o início do uso, os opióides podem causar náusea, prurido, diaforese, anorexia e visão turva, complicações que podem comprometer a aderência ao tratamento. Outras reações observadas

durante o tratamento ou como manifestações de intoxicação envolvem anormalidades neurológicas e urinárias (Teixeira e Teixeira, 2006).

As principais complicações neurológicas causadas pelos opióides são: sedação, sonolência, transtorno do sono, desorientação, euforia, disforia, *delirium*, tonturas, sensação de fraqueza, cefaléia, agitação, desmaios, síncope, convulsões, rigidez muscular, miose (ativação do núcleo de Edinger Westphal), mialgia, borramento visual, lacrimejamento e anorexia (Teixeira e Teixeira, 2006; Benyamin *et al.*, 2008).

A retenção urinária é mais frequente em doentes submetidos a procedimentos anestésicos como bloqueio anestésico peridural ou subaracnóideo. Parece decorrer da redução do tono do músculo detrusor da bexiga e da inibição do reflexo urinário (Benyamin *et al.*, 2008).

4.1.13 Alterações nos sistemas opióides decorrentes das lesões neuropáticas

Ocorrem sensibilização e alterações plásticas neuronais, reorganização sináptica e redução do controle inibitório em doentes com dor neuropática periférica ou central (Costa, 2009).

Após a instalação da neuropatia, descargas anormais nos axônios do sistema nervoso periférico (SNP) são desencadeadas especialmente nos canais de cálcio, principalmente os do tipo N sensíveis à voltagem. As descargas espontâneas prolongadas reduzem a capacidade de os opióides

bloquearem estes receptores e tornam o SNC hiperexcitável à aplicação de estímulos térmicos ou mecânicos inócuos e geram hiperalgesia e alodínea (Teixeira, 2009). Estudos eletrofisiológicos revelaram que as reações frente aos estímulos com limiares elevados e latências prolongadas naturalmente observadas nas lâminas superficiais do CPME são substituídas por reações de latência curta e limiar baixo. As fibras calibrosas não possuem receptores opióides, o que contribui para diminuir a eficácia dos opióides nos doentes com dor neuropática (Dickenson e Suzuki, 1999).

Há três grupamentos neuronais importantes para o processamento da dor nos núcleos rostrais do bulbo: os denominados “*on*” (ativados imediatamente antes do estímulo térmico nociceptivo), “*off*” (atenuam os estímulos nociceptivos e a dor na medula espinal via atuação nos tratos rostrocaudais) e os neutros (não desencadeiam reações reflexas consistentes). Estes núcleos geram fibras que se projetam nas lâminas I, II, e V do CPME e são excitados pela estimulação elétrica da substância periaquedutal mesencefálica. A atividade dos neurônios “*on*” reduz a latência do reflexo de retirada o que sugere estarem relacionados à ocorrência de dor neuropática. Os opióides agonistas dos receptores μ aumentam a atividade dos neurônios “*off*” e inibem o reflexo da retirada, enquanto que a colecistocinina ativa os neurônios “*on*” e induz comportamento de dor neuropática em animais (Fonoff, 2009).

4.1.14 Responsividade aos opióides

Há diferenças étnicas, sexuais e genéticas relacionadas à sensibilidade à dor e às respostas aos opióides (Oliveira, 2009).

Pode ocorrer modificação da absorção, da distribuição e do metabolismo dos opióides como decorrência da atividade hormonal. Foram evidenciadas relações dos hormônios sexuais, como o estradiol e a testosterona, com a modulação endógena da dor e os efeitos dos analgésicos opióides. Os estrógenos podem modificar as concentrações de RNAm, peptídeos e densidade de receptores opióides no encéfalo (Craft *et al.*, 2004; Aloisi e Bonifazi, 2006).

Doentes do sexo feminino parecem apresentar maior risco de desenvolvimento de dor crônica musculoesquelética, fadiga e anormalidade do sono. Nestas condições os sintomas são semelhantes aos presenciados pelos doentes submetidos à supressão dos corticosteróides, o que sinaliza que concentrações mais elevadas de determinados hormônios no sexo feminino relacionar-se-iam à sua ocorrência. Sabe-se também que estressores psicológicos evocam baixas respostas ao cortisol nas mulheres (Aloisi e Bonifazi, 2006).

Os genes polimórficos catecol-oximetil-transferase (COMT) que codificam as formas do citocromo P-450(P450-2D6), os receptores OPRM1 e OPRD1, a isoenzima UGT2B7 e o gene MDR1 também alteram as respostas aos opióides (Oliveira, 2009). A metabolização das enzimas adrenérgicas pela COMT afeta a sensibilidade à dor. Doentes com genótipo

Val/Val e câncer necessitam mais morfina para controlar a dor que os com genótipos Val/Met e Met/Met o que demonstra que há participação de neurônios dopaminérgicos e noradrenérgicos no alívio da dor proporcionado pelos opióides (Oliveira, 2009).

A codeína é ineficaz como analgésico em cerca de 10% dos caucasianos porque a enzima CYP2D6, necessária para converter o-metilato-codeína em morfina, seu metabólito ativo, pode apresentar polimorfismo genético. As variações na expressão das enzimas responsáveis pelo metabolismo dos opióides podem justificar as diferenças nas doses necessárias para analgesia e para a ocorrência de toxicidade (Smith, 2008a; Oliveira, 2009).

4.1.15 Opióides no tratamento da dor crônica não oncológica

Aproximadamente 20% dos doentes com dor crônica não relacionada ao câncer não melhora com os métodos convencionais de tratamento. Ensaios clínicos demonstraram que os opióides podem ser utilizados com segurança em terapias prolongadas (Schug *et al.*, 1992; Haddox *et al.*, 1997). O uso dos opióides para tratar doentes com dor aguda ou em regime de cuidados paliativos é melhor aceito do que seu uso para tratar doentes com dor crônica não-relacionada ao câncer (Benyamin *et al.*, 2008). Aproximadamente 22% dos doentes com dor não relacionada ao câncer abandonam o tratamento com opióides em decorrência dos seus efeitos adversos (Barros e Ferris, 2009).

A importância dos opióides no tratamento da dor não decorrente da doença oncológica não deve ser superestimada. Apesar de poder ocorrer o alívio completo da dor, este não deve ser considerado o objetivo principal do tratamento. A prescrição deve prover a dose suficiente para obter-se melhora dos quadros clínico e funcional e oferecer melhora da qualidade de vida dos doentes. Portanto, os opióides não devem ser administrados isoladamente; frequentemente é necessária sua associação com anticonvulsivantes, antidepressivos, anti-inflamatórios não-hormonais, analgésicos simples e medidas não-farmacológicas, incluindo-se os meios físicos (Benyamin *et al.*, 2008).

4.1.16 Opióides e o sistema neuroendócrino

Os opióides e o sistema neuroendócrino interagem entre si modificando mutuamente suas funções. Entretanto, seu significado fisiológico ainda precisa ser esclarecido. O número de receptores opióides na hipófise anterior é pequeno, ao contrário do hipotálamo onde são numerosos. Isto sugere que o efeito dos opióides na secreção dos hormônios hipofisários é modulado pelas bioaminas hipotalâmicas e pelos fatores hipofisiotróficos (Molitch, 2007).

As concentrações plasmáticas do hormônio do crescimento (GH) e da prolactina (PRL) aumentam com a estimulação pelos análogos da encefalina e da β -endorfina exógena. Entretanto, o bloqueio dos receptores dos opióides endógenos com naloxona não modifica suas concentrações séricas

basais e sua estimulação pelo GH e PRL (Vanhorebeek e Berghe, 2006; Katz e Mazer, 2009).

Na hipófise anterior, a pró-opiomelanocortina (POMC) origina a β -lipotrofina. Esta é ulteriormente processada à β -endorfina e ao ACTH. A β -endorfina da hipófise anterior é secretada com o ACTH após o estímulo pelo hormônio liberador de ACTH (CRH) e pela vasopressina. A dopamina e o estradiol podem reduzir o conteúdo hipotalâmico da β -endorfina (Molitch, 2007). As secreções do ACTH e da β -endorfina são reguladas por mecanismos de *feedback*. No entanto, a naloxona pode aumentar suas concentrações basais e o estímulo de ACTH (Molitch, 2007).

A ligação dos peptídeos opióides endógenos aos receptores μ , δ , κ e orfanina FQ no encéfalo geram vários efeitos endócrinos. Os receptores δ modulam as respostas analgésicas e alguns mecanismos endócrinos. Seus ligantes naturais são as met e as leu-encefalinas. A ativação dos receptores κ causa sedação e ataxia; seus ligantes naturais são as dinorfinas e as neoendorfinas, derivadas da pró-dinorfina. O quarto receptor, descrito como homólogo ao receptor δ liga-se à nociceptina ou à orfanina FQ (Molitch, 2007).

A liberação da PRL é ativada preferencialmente pelos receptores ε , do TSH pelos receptores μ e do ACTH pelos receptores γ ou κ , ao passo que o controle inibitório da liberação do LH envolve os receptores ε . A administração de agonistas opióides μ causa efeitos antidiuréticos em seres humanos, enquanto que os agonistas κ inibem a liberação do hormônio

antidiurético e provocam diurese (Grossman, 1988; Cescato e Musolino, 2006).

Demonstrou-se que há relação entre a administração de opióides e a diminuição das concentrações dos hormônios do eixo gonadotrófico e alterações das funções sexuais (Abs *et al.*, 2000; Kumar *et al.*, 2001; Chou, 2009).

Os opióides causam algumas anormalidades clínicas nos homens, como disfunção erétil, redução da libido e depressão, e depressão, disfunção sexual, anormalidades menstruais e redução da densidade mineral óssea nas mulheres. Ocorrem alterações nas concentrações séricas da testosterona livre e total, do estradiol, do LH, do FSH, da DHEA, do DHEAS, do ACTH, do CRH e do cortisol nos indivíduos viciados em opióides como metadona e buprenorfina. Entretanto, estas alterações não são necessariamente observadas nos doentes com dor (Benyamin *et al.*, 2008).

4.1.17 Dor e hormônios neuroendócrinos

A dor causa estresse e o seu impacto fisiológico pode contribuir para a ocorrência de efeitos cardiovasculares, doenças inflamatórias, comprometimento da cognição, disfunções neuromusculares e indiretamente para a instalação de doenças hepáticas e câncer. Como resposta ao estresse, ocorre a síntese e a liberação de CRH, ACTH e do cortisol. Como consequência da liberação dos glicocorticóides, ocorre elevação da glicemia. Em seres humanos sadios, o tratamento com CRH altera a atenção e a

percepção da dor e modifica às concentrações séricas de ACTH e de cortisol mimetizando a resposta ao estresse (Miller e O'Callaghan, 2002).

Sem estresse, o eixo hipotálamo-hipofisário-adrenal obedece ao ritmo circadiano. Como resposta aos estressores, o CRF (peptídeo da família dos neuro-hormônios que contribui para as respostas fisiológicas e comportamentais frente aos estressores e exerce propriedades analgésicas periféricas) é liberado imediatamente e transportado para a hipófise anterior onde ativa o receptor CRF1 e estimula a liberação de ACTH e da β -endorfina na circulação (Heinrichs e De Sousa, 1999). O ACTH estimula a secreção do cortisol e dos mineralocorticóides e dos andrógenos pelo córtex adrenal (Jessop, 1999).

Entretanto, os efeitos do estresse agudo são diferentes dos efeitos do estresse crônico (Lariviere e Melzack, 2000).

A presença de β -endorfinas na circulação sistêmica não explica a analgesia causada pelo estresse. Esta pode também ser explicada pela liberação de corticosteróides pelo córtex adrenal e ulterior ação anti-inflamatória (Lariviere e Melzack, 2000).

Em doentes com síndrome fibromiálgica e outras doenças crônicas, o cortisol urinário de 24 horas pode reduzir-se. Após a indução de hipoglicemia, às concentrações séricas do ACTH e da adrenalina reduzem-se, enquanto a atividade neuronal do CRH pode reduzir-se e associar-se à redução do GH/IGF-I, produção dos estrógenos, do TSH e dos hormônios tireoidianos (Dessein *et al.*, 2000). A reposição do CRH normaliza a

tolerância aos opióides pois melhora o hipocortisolismo em doentes com dor crônica como a síndrome fibromiálgica (Dessein *et al.*, 2000).

A manutenção da homeostasia é produto da somatória dos efeitos neuroendócrinos como os do eixo hipotálamo-hipofisário-adrenal do qual resulta a liberação de glicocorticóides, predominantemente o cortisol pelo córtex da adrenal. O sistema neuroendócrino promove respostas às inflamações crônicas associadas a várias doenças do aparelho locomotor e do sistema nervoso. A duração e a intensidade do estímulo são importantes para este mecanismo, assim como para outros sistemas neuroendócrinos, incluindo-se o relacionado ao GH, à PRL, aos hormônios sexuais e às citocinas pró-inflamatórias (Harbuz, 1999; Jessop, 1999).

A orfanina FQ (OFQ) ativa o receptor opióide ORL1 e modula a dor por via espinal em animais. O estrógeno atenua a analgesia em ratas fêmeas e a testosterona é necessária para a analgesia nos ratos machos (Claiborne *et al.*, 2006).

Os hormônios gonadais modificam a fisiologia reprodutiva, o comportamento e a nocicepção basal em ratas fêmeas e a modulação analgésica da morfina nos ratos adultos de ambos os sexos. Estes fenômenos estão relacionados à presença de receptores androgênicos e estrogênicos (alfa) na substância periaquedutal mesencefálica, no sistema supressor da dor rostrocaudal e nas lâminas I, II, V e VII do CPME e da medula espinal lombossacral (Stoffel *et al.*, 2003).

Os opióides atuam de modo diferente no alívio da dor entre os sexos, justificando o consumo diferente de morfina, o que é evidenciado em estudos clínicos. No sexo feminino a eficácia dos analgésicos opióides é melhor. Os estrógenos reduzem a analgesia para opióides agonistas μ e menos para agonistas κ em animais (Fillingim e Gear, 2004). A concentração sérica da testosterona reduziu-se em estudos animais 12 horas após a retirada da morfina e retornou aos valores normais somente oito dias após (Houshyar *et al.*, 2004).

A buprenorfina e a hidromorfona (predominantemente agonista μ) são analgésicos eficazes em animais de ambos os sexos com o sistema reprodutor intacto. Opióides agonistas atuam nos receptores δ e proporcionam analgesia intensa nas ratas fêmeas mais do que em machos. Isto sinaliza que a modulação hormonal da analgesia em animais machos com gônadas removidas reduz a analgesia proporcionada pelos opióides (Ceccarelli *et al.*, 2003; Stoffel *et al.*, 2005). A reposição da testosterona aumenta significativamente a analgesia proporcionada pelos agonistas dos receptores μ . A modulação da testosterona pelos opióides em ratos machos parece ser similar à que ocorre quanto à ligação aos receptores opióides μ e κ , mas não quanto aos receptores δ (Stoffel *et al.*, 2005).

Os efeitos dos hormônios sexuais no alívio da dor experimental proporcionado pelos opióides em animais podem ser influenciados pela intensidade dos estímulos nociceptivos utilizados como teste e pelo genótipo do animal testado (Craft *et al.*, 2004).

O tratamento da dor com opióides pode modificar a função reprodutiva. Há redução da testosterona plasmática (Paice *et al.*, 1994) associadamente à diminuição da libido e da potência sexual nos homens (Abs *et al.*, 2000; Craft *et al.*, 2004) e amenorréia nas mulheres (Tutak e Doleys, 1996).

A supressão do eixo hipotálamo-hipofisário pelos opióides parece ocorrer no hipotálamo pois este alberga receptores opióides. Não há receptores opióides na hipófise anterior, o que sugere que a suplementação da testosterona pode reduzir a dor nos homens (Craft *et al.*, 2004).

Há evidências de que os hormônios gonadais modulam o metabolismo da morfina no fígado e modificam a farmacocinética e a farmacodinâmica de muitos medicamentos (South *et al.*, 2001; Baker e Ratka, 2002; Stoffel *et al.*, 2003). Os hormônios sexuais modulam a analgesia proporcionada pelos opióides e modificam a sua farmacocinética; o estradiol e a testosterona alteram sua absorção, distribuição e metabolismo (Ratka, 1995; Baker e Ratka, 2002; Craft, 2003a). Os estrógenos podem ligar-se diretamente aos receptores opióides e atenuar os efeitos endógenos ou exógenos nos homens (Craft *et al.*, 2004).

São controversos os estudos sobre a interferência dos hormônios sexuais na modulação da ação analgésica da morfina entre os sexos. Os hormônios sexuais interagem com neurotransmissores relevantes para analgesia com opióides (serotonina leu e met-enkefalina). O estradiol

controla a síntese dos peptídeos opióides no hipotálamo mas a sua eficácia difere entre os sexos (Dahan *et al.*, 2008).

Pode ocorrer resistência ao GH periférico após lesões agudas; estas são causadas, em parte, pelas citocinas. Este fenômeno é reversível nos doentes crônicos com baixos níveis plasmáticos de IGF-I e IGFBP-3. A fração pulsátil liberada do GH é suprimida no doente crônico crítico, enquanto que a fração não-pulsátil mantém-se elevada (Vanhorebeek e Berghe, 2006).

Embora a terapia espinal com opióides sabidamente possa causar edema, provavelmente devido à estimulação da liberação de vasopressina, não foi observada diferença no conteúdo total de água do organismo entre os usuários de opióides e os indivíduos do grupo controle de Abs *et al.* (2000). O efeito liberador de vasopressina pode reduzir-se nos usuários crônicos de analgésicos opióides (Abs *et al.*, 2000).

Há disfunção do eixo hipotálamo–hipofisário avaliada de acordo com as concentrações plasmáticas de cortisol em doentes com dor crônica, como a síndrome fibromiálgica. Esta pode ser explicada pela elevada ocorrência de alterações psicológicas nesta população. Entretanto, não foi demonstrado em ensaios clínicos, a relação entre o estresse psicológico e as baixas concentrações séricas de cortisol (McBeth *et al.*, 2005).

4.1.18 Hormônios e metabolismo ósseo

As causas mais comuns de hipogonadismo hipogonadotrófico no sexo feminino, são perda de peso, excesso de exercícios, estresses psicogênicos e doenças sistêmicas. A hiperprolactinemia que ocorre em casos de lesões espinais pode também causar redução do GnRH e secreção pulsátil de LH e FSH com as consequentes anovulação, oligomenorréia ou amenorréia nas mulheres e impotência sexual nos homens. A normalização da atividade estrogênica previne a osteoporose e promove a ovulação e a fertilidade (Molitch , 2007).

No adulto, há balanço entre a formação e a reabsorção óssea. Pode entretanto, ocorrer desequilíbrio entre a formação e reabsorção em decorrência da intensa reabsorção óssea devida às alterações hormonais, alimentares ou mecânicas (Rosen, 2008).

5 MÉTODOS

5.1 Tipo de estudo

Foi realizado estudo transversal comparativo envolvendo doentes com dor crônica não decorrente do câncer.

5.2 Local e período da coleta

A coleta de dados foi realizada no Centro de Dor do Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CDHCFMUSP) e na Divisão de Neurocirurgia Funcional do Instituto de Psiquiatria (IPq) do Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) no período de março de 2007 a setembro de 2009.

Os critérios para utilização do método de infusão de morfina por sistemas implantáveis no compartimento subaracnóideo ou por VO foram controlados e atenderam às propostas do protocolo de pesquisa número 911/06 de 14-02-2007 aprovado pela Comissão de Ética e Pesquisa para a análise de projetos de pesquisa da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e executado conforme é preconizado na resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde (CNS) relativa às diretrizes éticas e normas regulamentadoras de pesquisa em seres humanos (Anexo A).

Os doentes foram convidados a participar e incluídos no estudo respeitando-se os critérios de inclusão e exclusão.

5.3 Amostra

Sessenta doentes com dor crônica não relacionada ao câncer não controlada com os tratamentos farmacológico e fisiátrico foram submetidos à avaliação espinal ou oral ou uso apenas de outros fármacos não opióides e divididos em três grupos de acordo com o fato de estarem sob tratamento com sulfato de morfina. Todos foram acompanhados prospectivamente. Os indivíduos dos três grupos apresentaram características biométricas semelhantes. Foi excluído um doente de cada grupo.

A amostra, portanto foi constituída de 19 doentes denominados de “grupo controle”, que utilizaram analgésicos não-opióides; 19 doentes denominados “grupo espinal”, que utilizaram infusão prolongada de morfina no compartimento subaracnóideo via sistema implantável permanente, e 19 doentes denominados “grupo oral”, que foram tratados com morfina por VO.

5.3.1 Critérios de inclusão

Foram selecionados doentes com etiologia e nosologia definidas e consistentes com as queixas expressadas. Foram incluídos doentes com:

1. dor crônica não decorrente de câncer atendidos no CDHCFMUSP;
2. doentes do sexo feminino com idades variando de 18 a 45 anos;
3. doentes do sexo masculino, com idades variando de 18 a 60 anos;
4. doentes pertencentes aos grupos “espinal” ou “oral” tratados com administração de morfina, anti-inflamatórios não-hormonais, antidepressivos, neurolépticos, anticonvulsivantes, medicina física, reabilitação e psicoterapia durante pelo menos, 180 dias;
5. doentes do “grupo controle” tratados com medicina física, reabilitação, psicoterapia, anti-inflamatórios não-hormonais, antidepressivos, neurolépticos, anticonvulsivantes durante pelo menos, 180 dias.

5.3.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos doentes com:

1. câncer;
2. doentes debilitados;
3. epilepsia;
4. gestação;
5. história de dependência química;
6. doenças metabólicas;
7. afecções auto-imunes com manifestações clínicas;
8. reações alérgicas aos fármacos utilizados;
9. história passada de dependência psíquica;
10. limitações físicas para o implante de dispositivos de infusão de fármacos;
11. uso de hormônios para reposição ou tratamento durante os últimos seis meses e
12. doentes sem condições de comparecer ao ambulatório da CDHCFMUSP para as avaliações.

5.3.3 Instrumentos para coleta de dados

Os instrumentos para avaliação utilizados foram: 1. protocolo padronizado para as avaliações clínica, neurológica e de dor crônica do CDHCFMUSP (Anexo B); 2. escala visual analógica de medidas de dor – EVA (Anexo C); 3. Questionário de Dor McGill (Melzack, 1975) adaptado para a língua portuguesa (Anexo D) (Pimenta e Teixeira, 1977); 4. questionário *Treatment Outcomes in Pain Survey* (TOPS) (Rogers *et al.*, 2000) traduzido para a língua portuguesa para avaliação da qualidade de vida; e 5. questionário de qualidade de vida SF-36 (*The Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey*) validado para a língua portuguesa (Ciconelli, 1997) (Anexo E).

5.3.3.1 Protocolo padronizado para as avaliações clínica, neurológica e de dor crônica do CDHCFMUSP

O exame clínico e neurológico foi utilizado para coleta de dados sobre as doenças, antecedentes pessoais e familiares, hábitos, interrogatório sobre afecções dos sistemas e aparelhos e propedêutica das sensibilidades e anormalidades físicas e psíquicas.

5.3.3.2 Escala visual analógica das medidas de dor (EVA)

A EVA para a avaliação das medidas de dor consistiu de linha com 10 cm de comprimento onde a extremidade sinalizada com o algarismo zero (0)

correspondeu à "nenhuma dor" e a extremidade onde se sinalizou o número 10, significou a "pior dor possível percebida pelo doente para a sua dor tratada". Os doentes foram instruídos a sinalizar na linha, o ponto que correspondeu à dor que sentia no momento das avaliações (consultas e questionários).

5.3.3.3 Questionário da Dor McGill (MPQ)

O Questionário de Dor McGill (*McGill Pain Questionnaire-MPQ*) (Melzack, 1975) traduzido e adaptado para a língua portuguesa por Pimenta e Teixeira (1977) visou a avaliar as dimensões da experiência dolorosa de acordo com 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, emocionais (subgrupos 11 a 15), avaliativos da situação dolorosa geral (subgrupo 16) e miscelânea de termos não aplicáveis aos subgrupos prévios (subgrupos 16 a 20). O número de descritores escolhidos e o índice de dor foram calculados com base no número e nos valores das expressões escolhidas para qualificar a dor.

5.3.3.4 *Treatment Outcomes in Pain Survey* (Questionário de qualidade de vida TOPS)

O questionário de qualidade de vida TOPS (Rogers *et al.*, 2000) desenvolvido a partir do questionário SF-36 da Organização Mundial de Saúde (Ciconelli, 1997) foi utilizado para avaliação da qualidade de vida. Além das questões constantes no SF-36, o questionário contemplou outros tópicos que possibilitaram avaliação melhor de questões relacionadas ao fenômeno doloroso que possibilitaram comparar grupos de doentes e a evolução do tratamento. O instrumento é constituído de 61 questões. As alternativas de respostas para cada item, em sua maioria, estão na escala Likert. Os itens combinam-se para formar suas 14 dimensões, ou seja, o sintoma doloroso, a limitação funcional dos membros inferiores, a incapacidade percebida familiar/social, a incapacidade objetiva familiar/social, a incapacidade objetiva para o trabalho, a experiência total da dor, o controle da vida, o enfrentamento passivo, a resposta solícita, as limitações quanto ao uso do membro superior, a limitação para o trabalho, a evitação devida ao medo, a satisfação do doente em relação aos resultados e a satisfação com o serviço de saúde.

Os domínios, controle da vida, limitação do corpo superior, satisfação dos resultados e satisfação com o serviço de saúde do Questionário TOPS apresentam valores crescentes quando há melhora, enquanto que, os demais, apresentam valores decrescentes quando esta ocorre (Anexo F).

A Qualidade de Vida do doente com dor aferida pelo questionário TOPS é avaliada separadamente, para cada uma das dimensões do instrumento, ou seja, o instrumento calcula um "perfil" e não um diagnóstico numérico único.

5.3.3.5 *The Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey* (Questionário de qualidade de vida SF-36)

Foi utilizado o SF-36 (*The Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey*) validado para a língua portuguesa (Ciconelli, 1997) para avaliar-se o estado geral de saúde.

Cada dimensão seja do SF-36, seja do TOPS, variou de zero a 100. A maioria das escalas do TOPS referiu-se à disfunção; os escores mais baixos são os preferíveis. Os escores mais altos são preferíveis nas escalas, controle da vida, satisfação do doente com os resultados, satisfação com o serviço de saúde e nas oito escalas do SF-36.

5.3.4 Procedimentos para coleta de dados

Todos os doentes concordaram em participar do estudo e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido aprovado pelo Comissão de Ética e Pesquisa do HCFMUSP (Anexo G). Todos foram submetidos à medida do peso, altura, pressão arterial sistêmica, frequência cardíaca,

exames clínico, neurológico, fisiátrico, psicocomportamental e à avaliação da dor, qualidade de vida e da função neuroendocrinológica.

Foram anotadas as doses administradas de morfina (diária e acumulada) nos doentes dos grupos “espinal” e “oral”, e dos analgésicos não-opioides do “grupo controle” durante todo o período de acompanhamento.

Os resultados da aplicação dos questionários de qualidade de vida foram coletados antes e após o teste combinado e os efeitos dos tratamentos avaliados quanto à analgesia, história da atividade sexual e efeitos adversos resultantes da administração de fármacos foram anotados após as consultas.

5.3.4.1 Coleta de dados clínicos e sócio-demográficos

Os doentes foram avaliados e os dados anotados em formulário próprio (Apêndice A) que continha informações sobre características sócio-demográficas e clínicas dos doentes.

5.3.4.2 Coleta de sangue para exame laboratorial dos hormônios (perfil endocrinológico)

Foi realizado perfil endocrinológico inicial de todos os doentes e, pelo menos, uma vez após os seis meses de acompanhamento nos doentes do “grupo controle”; pelo menos, seis meses após o uso da morfina por VO

(“grupo oral”) e, pelo menos, seis meses após o início do uso da morfina pela via subaracnóidea (“grupo espinal”).

O perfil endocrinológico, também conhecido como teste combinado ou estimulação da secreção hormonal, foi realizado em sala preparada para exames especiais (sala de testes) do IPq. Todos os doentes foram monitorados com eletrocardioscopia, pressão arterial não-invasiva e oximetria de pulso e seu peso corpóreo e altura foram mensurados. Foi puncionada veia de grosso calibre do membro superior para infundir-se 1000ml de solução salina a 0,9% durante o período do exame. Foram colhidas amostras sanguíneas para avaliação das concentrações séricas de glicose, LH, FSH, GH, TSH, PRL e cortisol aos -15, 0, 15, 30, 45, 60, 90 e 120 minutos. Os tempos “-15” e “zero” minutos foram denominados de amostras basais; nestes momentos, foram colhidas amostras para dosar-se testosterona total e livre apenas nos homens. Foram colhidos de doentes de ambos os sexos amostras para a dosagem do DHEAS, insulina, estradiol, T3, T4 total e livre, colesterol total e frações, triglicérides, IGF-I, PCR ultrasensível, Lp(a), fibrinogênio, ACTH, marcadores ósseos (PTH, 25-OH-vitamina D3, osteocalcina, P1NP e CTX). No tempo “zero”, foram administrados LH-RH (GnRH) 100 µg, TRH 200 µg e 0,1 UI/kg de insulina regular por via IV imediatamente após a coleta da amostra sanguínea e, a seguir, foram realizadas coletas de amostras sanguíneas nos tempos 15, 30, 45, 60, 90 e 120 minutos. Foram coletados amostras para dosagens de cortisol e creatinina urinária de 24 horas no laboratório central.

Durante o teste combinado, foram excluídos do estudo os doentes com glicemia superior a 40mg/dl após a estimulação, exceto os que apresentaram sintomas clínicos característicos de hipoglicemia (menor valor encontrado) entre 40 e 45mg/dl. Foram também anotados os efeitos dos fármacos administrados e as adversidades por ela causados durante o procedimento.

5.3.4.2.1 Material, método e valores de referências para os exames laboratoriais dos hormônios

Sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS)

Material: 3 a 5 ml de sangue venoso sem anticoagulante.

Método: eletroquimioluminescência.

Valores de referências: ng/ml

Idade	Sexo masculino	Sexo feminino
15 a 19 anos	702 a 4920	651 a 3680
20 a 24 anos	2110 a 4920	1480 a 4070
25 a 34 anos	1600 a 4490	988 a 3400
35 a 44 anos	889 a 4270	609 a 3370
45 a 54 anos	443 a 3310	354 a 2560
55 a 64 anos	517 a 2950	189 a 2050

Testosterona

Material: 3 a 5 ml de sangue venoso sem anticoagulante.

Método: FIA – fluoroimunoensaio.

Valores de referência:

Sexo masculino: adultos: 271-965 ng/ml

Sexo feminino: adultos: < 98 ng/ml.

Testosterona livre

Material: 5 ml de sangue venoso em tubo sem anticoagulante.

Método: cálculo da testosterona total e do SHBG (Vermeulen *et al.*, 1999) realizado automaticamente pelo sistema de interface.

Valores de referência:

Sexo masculino: 131 - 640 pmol/l

Sexo feminino: 2 - 45 pmol/l.

Globulina ligadora dos hormônios sexuais (SHBG)

Material: 3 a 5 ml de sangue venoso sem anticoagulante.

Método: IFMA - ensaio imunofluorimétrico.

Valores de referência:

Sexo feminino: 22 - 130 nmol/l

Sexo masculino: 12 - 75 nmol/l.

Hormônio do crescimento (GH)

Material: 3 a 5 ml de sangue venoso sem anticoagulante.

Método: IFMA - ensaio imunofluorométrico.

Valores de referência:

Basal: < 4,4 ng/ml

Pico pós-hipoglicemia: ≥ 3,2 ng/ml.

Estradiol

Material: 3 a 5 ml de sangue venoso sem anticoagulante.

Método: FIA - ensaio fluorométrico.

Valores de referência:

Basal: Sexo masculino: < 35 pg/ml

Sexo feminino e adulta:

fase folicular: 22-215 pg/ml

fase ovulatória: 191-572 pg/ml

fase lútea: 22-232 pg/ml

pós-menopausa: < 25 pg/ml.

Progesterona

Material: 3 a 5 ml sem anticoagulante.

Método: FIA - ensaio fluorométrico.

Valores de referência:

Sexo masculino: < 0,9 ng/ml.

Sexo feminino:

fase folicular: 0,4-1,1 ng/ml

pico ovulatório: 0,5-0,8 ng/ml

fase lútea: 3,6-21,7 ng/ml

pós-menopausa: < 0,9 ng/ml.

Tri-iodotironina (T3)

Material: 3 a 5 ml de sangue venoso sem anticoagulante.

Método: fluoroimunoensaio.

Valores de referência:

20 a 50 anos: 70 - 200 ng/dl

> 50 anos: 40 - 180 ng/dl.

Tiroxina (T4)

Material: 3 a 5 ml de sangue venoso sem anticoagulante.

Método: fluoroimunoensaio.

Valores de referência:

> 12 anos: 4,5 - 12 ug/dl.

Tiroxina livre (T4L)

Material: 3 a 5 ml de sangue venoso, sem anticoagulante.

Método: fluoroimunoensaio indireto.

Valores de referência: 0,7 - 1,5 ng/dl.

Hormônio tireotrófico (TSH)

Material: 3 a 5 ml de sangue venoso sem anticoagulante.

Método: imunofluorimétrico.

Valores de referência:

Basal:

< 7 dias: < 15,00 uU/ml (valor médio)

16 - 20 anos: 0,50 - 4,40 uU/ml

> 20 anos: 0,40 - 4,0 uU/ml

Pico após-TRH:

Incremento mínimo de 5 uU/ml sobre o valor basal.

Prolactina (PRL)

Material: 3 a 5 ml de sangue venoso sem anticoagulante.

Método: IFMA –Imunofluorométrico.

Valores de referência:

Sexo feminino: 2,0 - 15,0 ng/ml

Sexo masculino: 2,0 - 10,0 ng/ml

Pico pós-TRH: Incremento de 2,5 - 10 vezes o valor basal

Pico pós-hipoglicemia: Incremento de 2,5 - 10 vezes o valor basal se glicemia < 40 mg/ml

Insulin-like growth factor (IGF-I)

Material: 3 a 5 ml de sangue venoso sem anticoagulante.

Método: imunoquimioluminométrico.

Valores de referência:

Idade (anos)	sexo	mediana	2,50%	97,50%
18	M	330	170	640
19	M	278	147	527
20	M	246	132	457
21 a 25	M/F	199	116	341
26 a 30	M/F	194	117	321
31 a 35	M/F	183	113	297
36 a 40	M/F	171	106	277
41 a 45	M/F	160	98	261
46 a 50	M/F	149	91	246
51 a 55	M/F	140	84	233
56 a 60	M/F	131	78	220
61 a 65	M/F	123	72	207

Insulina

Material: 3 a 5 ml de sangue venoso sem anticoagulante.

Método: IFMA - ensaio imunofluorométrico.

Valores de referência:

jejum: < 25,0 µU/ml.

Pepetideo C-terminal do colágeno tipo I (CTX)

Material: sangue venoso em tubo contendo EDTA .

Método: eletroquimioluminescência (ECLIA).

Valores de referência:

Sexo masculino: 50 a 70 anos: < 0,70 ng/ml

Sexo feminino: pré-menopausa: < 0,57 ng/ml.

Paratormônio (PTH)

Material: 3 a 5 ml de sangue venoso com anticoagulante EDTA no gelo.

Método: imunoquimioluminométrico (IQMA).

Valores de referência: 16 - 87 pg/ml.

Osteocalcina

Material: 5 ml de sangue venoso em tubo contendo EDTA.

Método: eletroquimioluminescência.

Valores de referência:

Sexo masculino: 18 a 29 anos: 24 - 79 ng/ml

30 a 50 anos: 14 - 42 ng/ml

51 a 70 anos: 14 - 46 ng/ml

Sexo feminino: Pré-menopausa: 11 - 43 ng/ml

Pós-menopausa: 15 - 46 ng/ml

Osteoporose: 13 - 48 ng/ml

Propeptídeo amino-terminal do prócolágeno total tipo I (P1NP)

Material: sangue venoso com EDTA.

Método: eletroquimioluminescência (ECLIA).

Valores de referência:

Sexo feminino pré-menopausa: 15,1 - 58,6 ng/ml.

Sexo feminino pós-menopausa: com terapia de reposição: 14,3 - 58,9 ng/ml e
sem terapêutica de reposição hormonal: 20,2 - 76,3 ng/ml.

Hormônio adrenocorticotrófico (ACTH)

Material: 5 ml de sangue venoso em tubo plástico com EDTA no gelo.

Método: imunoquimioluminométrico.

Valores de referência:

Basal: < 46 pg/ml

25-OH-VITAMINA D3

Material: 3 a 5 ml de sangue venoso sem anticoagulante.

Método: radioimunoensaio iodado.

Valores de referência:

Desejável: > 40 ng/ml

Hipovitaminose D: < 40 ng/ml

Insuficiência de vitamina D: < 20 ng/ml

Deficiência de vitamina D: < 10 ng/ml.

Cortisol urinário

Material: urina de 24 horas foi armazenada em geladeira (2 a 8 °C) sem conservantes em um recipiente adquirido no laboratório.

Método: FIA - fluoroimunoensaio sem extração

Valores de referência:

30 – 300 ug/24 horas.

5.3.4.2.2 Material, método e valores de referências para os exames laboratoriais: bioquímica clínica, imunologia e coagulação

Colesterol total e frações

Material: mais que 3,0 ml de sangue coletado em tubo sem anticoagulante e à temperatura ambiente.

Método: colesterol : enzimático colorimétrico CHOD/PAP.

HDL colesterol: enzimático - colorimétrico em fase homogênea.

LDL colesterol: colorimétrico - enzimático homogêneo.

Valores de referência:

Colesterol: adultos >20 anos: < 200 mg/dl (5,18 mmol/l).

HDL colesterol : sexo masculino: sem risco: 55 mg/dl (1,45 mmol/l).

LDL colesterol < 130 mg/dl (3.40 mmol/l).

VLDL colesterol < 40 mg/dl (1.00 mmol/l); > 240 mg/dl (6,21 mmol/l).

Triglicérides

Material: mais que 3,0 ml de sangue venoso – temperatura ambiente, coletado em tubo sem anticoagulante.

Método: enzimático colorimétrico GPO - PAP.

Valores de referência:

>20 anos:

< 150 mg/dl (1.69 mmol/l - SI)

150 - 200 mg/dl (1.69 - 2.26 mmol/l - SI)

201 - 499 mg/dl (2.26 - 5.63 mmol/l - SI)

>500 mg/dl (5.65 mmol/l - SI).

Lipoproteína a [Lp(a)]

Material: mais que 3,0 ml de sangue venoso-temperatura ambiente e coletado em tubo sem anticoagulante.

Método: imunoturbidimétrico.

Valores de referência:

Sexo masculino: < 9,0 mg/dl

Sexo feminino : < 11,0 mg/dl.

Fosfatase alcalina

Material: mais que 3,0 ml de sangue venoso à temperatura ambiente coletado em tubo sem anticoagulante.

Método: colorimétrico-enzimático segundo o IFCC e através do substrato P – nitrofenil-fosfato.

Valores de referência:

Adultos do sexo masculino: 40-129 U/l (0,67-2,15ukat/l)

Adultos do sexo feminino: 35-104 U/l (0,58-1,74 ukat/l).

Cálcio total

Material: 3,0 ml de sangue venoso sem anticoagulante.

Método: colorimétrico através do complexo formado com o cresolftaleína.

Valores de referência:

12 a 60 anos: 8,4-10,2 mg/dl.

Cálcio iônico

Material: 3,0 ml de sangue venoso em seringa heparinizada.

Método: íon-eletrodo-seletivo (ISE)

Valores de referência:

4,6-5,3 mg/dl, SI (1,16-1,32mmol/l).

Fósforo

Material: mais que 3,0 ml de sangue venoso à temperatura ambiente em tubo sem anticoagulante.

Método: fósforo UV, através do fosfomolibdato de amônio, com branco de amostra.

Valores de referência:

Soro ou plasma: 2,7- 4,5 mg/dl (0,87-1,45 mmol/l).

Creatinina urinária

Material: 10 ml de urina em frasco cedido pelo laboratório sem conservante e à temperatura ambiente.

Método: Jaffé, cinético compensado com branco.

Valores de referência: primeira urina da manhã:

sexo masculino: 39-259 mg/dl (3450-22900 umol/l).

Sexo feminino: 28-217 mg/dl (2470 -19200 umol/l).

Urina de 24 horas: sexo masculino: 1040-2350 mg/24h.

Sexo feminino: 740-1570 mg/24h

clearance de creatinina: 71 - 151 ml/min.

Proteína C-reativa ultra-sensível (PCR)

Material: 3 a 5 ml de sangue em tubo contendo gel.

Método: nefelometria

Valores de referência: < 3,00 mg/l.

Fibrinogênio

Material: 3,5 ml de sangue venoso colhido com citrato para adultos.

Método: Clauss modificado.

Valores de referência: 150 - 400 mg/dl.

5.3.4.2.3 Cálculos para avaliação da reserva hormonal no teste combinado

As dosagens séricas (teste combinado) dos hormônios estimulados com insulina, TRH e GnRH foram armazenadas visando a caracterizar a amostra quanto à glicemia e concentrações séricas do LH, FSH, GH, TSH, PRL e cortisol.

Foram incluídos: 1. amostras das concentrações séricas basais da glicose, do LH, do FSH, do GH, do TSH, da PRL e do cortisol; 2. cálculo da média das amostras para avaliação dos valores dos basais da glicose, do LH, FSH, GH, TSH, PRL e cortisol; 3. cálculo das amostras dos deltas (Δ) absolutos da glicose, LH, FSH, GH, TSH, PRL e cortisol; 4. cálculo das amostras dos deltas (Δ) percentuais da glicose, do LH, FSH, GH, TSH, PRL e cortisol; 5. pico sérico das amostras da glicose, do LH, FSH, GH, TSH,

PRL e cortisol; 6. concentração sérica da amostra do nadir da glicose (menor valor encontrado).

O cálculo da média do valor basal da glicose foi igual à concentração encontrada no tempo -15min somado ao valor do tempo zero dividido por dois. O cálculo do Δ absoluto da glicose foi igual à média do valor basal menos o do nadir da glicose. O cálculo dos Δ absolutos do LH, FSH, GH, TSH, PRL e cortisol foi igual ao pico menos a média dos valores basais. O cálculo do Δ percentual foi igual ao Δ absoluto dividido pela média dos valores basais multiplicados por 100.

5.3.5 Densitometria óssea

A densitometria óssea do corpo inteiro foi realizada uma única vez durante o período das avaliações na Unidade de Densitometria Óssea do Serviço de Radiologia do Instituto de Ortopedia e Traumatologia do HCFMUSP: foi utilizado o densitômetro marca Lunar, modelo DPX alfa DPX = DXA ou Dual Energy X-Ray Absorptiometry (DEXA) como método padrão-ouro para a medida do *Bone Mineral Density* (BMD) ou Densidade Mineral Óssea (DMO) e da composição corpórea. O valor foi determinado em g/cm^2 ou seja, densidade bidimensional por área ou por superfície e densidade tridimensional por volume (em g/cm^3). O *Bone Mineral Content* (BMC) ou Conteúdo Mineral Ósseo (CMO) foi medido em gramas por região ou corpo inteiro.

As avaliações foram realizadas pela mesma equipe técnica de acordo com as recomendações da International Society of Clinical Densitometry (ISCD) para reduzir-se as variações das medidas densitométricas (Brito, 2009; Shepherd *et al.*, 2006).

5.3.5.1 Procedimentos de controle de qualidade da densitometria óssea

- 1- Teste de calibração do aparelho antes do início dos exames, com um bloco padrão de material equivalente ao tecido ósseo e com conteúdo mineral ósseo previamente conhecido. O procedimento testou com alta voltagem, os movimentos longitudinais e transversais do braço de varredura, a operação do mecanismo da fonte emissora (*shutter*) de raios-X, além da acurácia e da precisão do sistema detector. Os testes de calibração foram realizados diariamente antes dos exames adequados e aprovados pelo controle de qualidade.
- 2- Teste semanal de precisão com o uso de *phantom* de alumínio que simulou a coluna lombar imersa em água. Compararam-se as medidas da BMD ou da DMO obtidas com a medida inicial de $1,243 \text{ g/cm}^2$ de L2 a L4, com a medida obtida. Foram permitidos valores maiores ou menores a 2% desta medida inicial, ou seja, de $1,218$ a $1,268 \text{ g/cm}^2$. Os valores semanais obtidos durante a realização da pesquisa estiveram dentro deste intervalo; o último teste realizado durante a pesquisa revelou valor de $1,232 \text{ g/cm}^2$.

- 3- As medidas do coeficiente de variação em porcentagem (CV%) foi de 1,5 % *in vitro* do *phantom*, de 3,7 % *in vivo* da coluna lombar (L1-L4) e de 4,5 % *in vivo* do colo do fêmur proximal. O valor R foi a proporção de atenuação das partes moles com radiação de 38 keV para a radiação de 70 keV. A proporção típica foi de 1,34, sendo os valores maiores que 1,37 em doentes magros e valores menores que 1,31 nos obesos.

5.4 Procedimentos operatórios

Todos os doentes candidatos ao implante de dispositivo de infusão prolongada espinal de morfina foram previamente submetidos aos testes para verificar-se a eficácia do método no tratamento da dor. Foi implantado com esta finalidade no compartimento peridural espinal dorsal, cateter que, por sua vez, foi exteriorizado para possibilitar a auto-administração intraespinal de morfina com o uso de seringa durante quatro semanas. Os doentes beneficiados e sem efeitos adversos persistentes ou incapacitantes foram selecionados para o implante; a avaliação do resultado foi realizada com a aplicação da EVA de dor.

5.4.1 Implante do cateter peridural

O implante do cateter foi realizado após orientação, por escrito, dos doentes, onde constaram a duração do período de jejum, do local da realização do procedimento e o horário do implante. Os doentes

permaneceram em jejum durante, pelo menos, oito horas para alimentos sólidos e seis horas para os líquidos. Os procedimentos foram realizados em ambiente hospitalar no centro cirúrgico, em condições de assepsia e sob anestesia local (lidocaína a 1%). Foram identificados os locais das punções de acordo com os metâmeros onde as dores localizavam-se. A punção foi realizada com agulha tipo Touhy 16F e a extremidade distal do cateter foi acoplada a filtro bacteriano e o cateter fixado no tegumento com fios de Mononylon 4-0. As injeções foram constituídas de 2mg de solução de cloridrato de morfina (HCFMUSP) diluídas em solução de lidocaína a 2% com vasoconstritor, de modo que cada ml da solução analgésica constituiu-se da associação de 1mg de morfina com 20mg de lidocaína.

Os doentes foram observados no hospital durante as primeiras oito horas subsequentes à injeção inicial. Quando os efeitos adversos não foram incapacitantes ou não acarretaram riscos, os doentes receberam alta hospitalar e foram orientados a administrar a solução de morfina (2mg ou 2ml da solução preparada), a observar a intensidade da dor e os efeitos adversos do tratamento. Foram administrados 10mg de metoclopramida por VO, até quatro vezes ao dia, em casos em que ocorreram náuseas ou vômitos e os doentes foram orientados a procurar o Pronto Socorro do HCFMUSP ou o CDHCFMUSP em caso de ocorrência de retenção urinária, sedação, desconforto respiratório ou outras anormalidades.

Os doentes foram avaliados semanalmente durante as primeiras quatro semanas e as doses diárias da solução analgésica foram

aumentadas de 25 a 50% a cada semana de acordo com a necessidade do controle da dor, até a instalação de conforto ou alívio da dor ou instalação de efeitos adversos incontroláveis. O resultado do tratamento foi quantificado quanto à modificação da intensidade da dor e ocorrência de efeitos adversos. Foi realizado o implante dos dispositivos para infusão de morfina no compartimento subaracnóideo nos doentes em que ocorreu melhora da dor, sem adversidades e quando a tolerabilidade ao método foi satisfatória.

5.4.2 Implante do dispositivo de infusão prolongada de morfina no compartimento subaracnóideo

A seleção do dispositivo de infusão de morfina no compartimento subaracnóideo foi aleatória e dependeu da disponibilidade do equipamento no hospital e ou no país por ocasião do implante.

Foram implantados dispositivos de acionamento digital do modelo Cecor® (Cordis-EUA) ou dispositivos acionados por embolo a gás.

Os implantes dos dispositivos para infusão subaracnóidea de morfina foram realizados no centro cirúrgico sob anestesia geral balanceada. A medicação pré-anestésica incluiu o uso de benzodiazepínico como ansiolítico. Foram realizadas monitorizações dos sistemas cardiocirculatório e respiratório. Para a indução da anestesia geral foram empregados o etomidato e, para a manutenção, a mistura de óxido nítrico (66,6%) com oxigênio (33,3%) e Isoflurane® ou Sevoflurane®; droperidol e fentanila foram

também administrados, conforme as necessidades. A ventilação foi controlada manualmente ou com respiradores artificiais. Imediatamente antes do início do procedimento operatório foram administrados com finalidade profilática 1g de ceftriaxona (Rocefin®) por IV. Após a remoção do cateter de teste previamente implantado, os doentes foram posicionados em decúbito lateral. A seguir foram realizadas antissepsia e assepsia das regiões dorsal, lombar, abdominal e torácica ipsilaterais com solução aquosa iodada de povinilpirrolidona (Povidine®), seguindo-se da aplicação de campos estéreis e de adesivos plásticos (Ioban®). A seguir foi realizada punção do compartimento subaracnóideo com agulha de punção Touhy 14F e, através dela, introduzido cateter siliconizado de modo a alojar sua extremidade na região correspondente aos segmentos vertebrais correspondentes aos locais onde a dor ocorria. Ulteriormente, realizou-se incisão com 10 cm de comprimento distalmente ao rebordo costal, acompanhada de dissecação do tecido celular subcutâneo que cobria o gradeado costal, em casos de uso de bombas de acionamento digital no hipocôndrio ipsilateral em casos de uso de bomba a gás de modo a acomodar apropriadamente o dispositivo de infusão. O cateter subaracnóideo foi sepultado no tecido celular subcutâneo e conectado ao reservatório de solução analgésica. As conexões foram fixadas com fios de algodão 2-0 e os planos cirúrgicos aproximados com pontos separados de Mononylon® 4-0. As câmaras das bombas foram carregadas com solução analgésica contendo morfina para possibilitar a administração da dose correspondente a 10% da previamente administrada pela via peridural; as

doses variaram de 0,3 a 0,5 mg/dia. A conversão da dose peridural para a subaracnóidea obedeceu à recomendação das tabelas de equivalências de doses de opióides (IASP-Pain, 1993; Shaheen *et al.*, 2009; Wallace e Yaksh, 2000).

Os doentes receberam alta no mesmo dia da operação e foram orientados a utilizar o dispositivo de disparo digital implantado uma ou duas vezes ao dia a partir do sétimo dia pós-operatório. Os dispositivos infusão contínua, foram acionados sem a interferência do doente imediatamente após a cirurgia. Os pontos da sutura foram removidos após o décimo dia do período pós-operatório. Inicialmente o ajustamento da dose do cloridrato de morfina foi realizado semanalmente e de acordo com as necessidades ou ocorrência ou não de efeitos colaterais e, ulteriormente, a cada duas a oito semanas, dependendo da natureza do dispositivo de infusão e das necessidades de cada doente.

5.5 Análises dos dados

Os dados foram armazenados e analisados utilizando-se o programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 13.0. Foram realizadas análises descritivas e inferenciais pertinentes ao estudo.

As análises descritivas foram realizadas visando-se a caracterizar a amostra estudada e incluíram o cálculo das frequências, médias, desvios-padrão e os valores mínimos e máximos de cada variável contínua. As

variáveis contínuas que não tiveram distribuição normal tiveram seus valores apresentados como medianas, percentil 25 e percentil 75.

5.5.1 Comparações das variáveis contínuas entre os grupos

As variáveis contínuas foram avaliadas em relação à aderência e à distribuição normal antes de serem selecionados os testes para comparação entre os grupos. Para isto foi utilizado o teste de Kolmogorov–Smirnov. Valores de p maiores que 0,05 indicaram que a variável teve aderência à distribuição normal (Costa Neto, 1977).

Para comparar-se as variáveis contínuas entre três ou mais grupos foram utilizados o teste de análise de variância ANOVA quando a variável teve distribuição normal e o teste de Kruskal-Wallis para variáveis sem distribuição normal. As comparações que mostraram valores no teste de significância (p -valor) inferiores a 0,05 foram submetidas à análise de comparações múltiplas, como o teste de Bonferroni.

Para comparar-se as variáveis contínuas entre dois grupos, foram utilizados os testes de T-student para variáveis com distribuição normal e de Mann-Whitney para as demais.

5.5.2 Comparações das variáveis categóricas entre os grupos

Foram utilizados o teste de qui-quadrado (χ^2) de Pearson e do qui-quadrado de tendência (Linear by Linear association do SPSS) para

comparar-se variáveis categóricas entre doentes dos grupos “controle”, “espinal” e “oral”.

As comparações que apresentaram valores do teste de significância (p-valor) inferiores a 0,05 foram submetidas à análise de resíduo ou diferença. A análise de resíduo é a medida da discrepância entre as frequências observadas e esperadas em cada uma das categorias da variável em cada grupo de doentes. Este procedimento foi utilizado para identificar-se entre quais grupos estavam localizadas as diferenças estatisticamente significativas (Siegel e Castellan, 1988).

O resíduo da diferença entre as frequências observadas e esperadas foi convertido ou padronizado para Z-escore, sendo posteriormente comparado com o valor crítico equivalente ao alfa e correspondente a 0,05, presente na tabela de probabilidades associadas à distribuição normal (Siegel e Castellan, 1988).

Os resíduos padronizados que tiveram valores positivos (>0) indicaram que havia mais sujeitos na categoria que o esperado e os resíduos negativos indicaram que havia menos casos que o esperado.

5.5.3 Avaliações das correlações

O coeficiente de correlação de Pearson foi calculado para comparar-se variáveis com distribuição normal e o coeficiente de correlação de Spearman para as que não apresentavam aderência à curva normal.

A magnitude das correlações foi classificada segundo a proposta de Levin e Fox (2004) como:

- Fraca $\leq 0,3$
- Moderada = $0,3 - 0,6$
- Forte = $0,6 - 0,9$
- Perfeita = $1,00$

6 RESULTADOS

6.1 Análise das características sociodemográficas e biométricas

Participaram do estudo 57 doentes, que foram distribuídos em três grupos, sendo 33,3% do “grupo controle” (n=19), 33,3% do “grupo espinal” (n=19) e 33,3% do “grupo oral” (n=19).

Os dados representados nas Tabelas 1 e 2 revelaram que os três grupos foram equivalentes quanto à idade, peso, altura, índice de massa corpórea (IMC), sexo, cor e escolaridade.

Tabela 1 - Distribuição dos doentes dos grupos “controle”, “espinal” e “oral” quanto às características sociodemográficas e biométricas.

Características demográficas	Controle (n=19)		Espinal (n=19)		Oral (n=19)		p
	Média	DP	Média	DP	Média	DP	
Idade (anos)	41,84	8,02	45,19	9,36	43,05	8,50	NS
Peso (kg)	72,11	14,08	77,38	15,11	75,47	15,27	NS
Altura (cm)	165,11	7,76	163,33	9,48	163,63	8,19	NS
IMC (kg/m ²)	26,63	4,30	29,01	5,44	28,07	4,62	NS

Nota: DP = desvio padrão; NS = medida que não apresentou diferença estatisticamente significativa; IMC = índice de massa corpórea; p = grau de significância.

Tabela 2 - Distribuição dos doentes dos grupos “controle”, “espinal” e “oral” em números absolutos (n) e em percentagens (%) quanto às características sociodemográficas.

Características	Controle		Espinal		Oral		p
	n	%	n	%	n	%	
Sexo							0,293
Feminino	6	30,0	7	33,3	10	52,6	
Masculino	14	70,0	14	66,7	9	47,4	
Cor							0,587
Branca	17	85,0	18	85,7	16	84,2	
Negra	1	5,0	3	14,3	3	15,8	
Outras	2	10,0	-	-	-	-	
Escolaridade							0,242
Analfabeto	1	9,1	2	10,5	1	5,6	
1º grau incompleto	4	36,4	6	31,6	4	22,2	
1º grau completo	3	27,3	2	10,5	4	22,2	
2º grau incompleto	1	9,1	2	10,5	-	-	
2º grau completo	2	18,2	3	15,8	9	50,0	
Universitário incompleto	-	-	2	10,5	-	-	
Universitário completo	-	-	2	10,5	-	-	
Total	11	100,0	19	100,0	18	100,0	

Nota: p = grau de significância.

Os homens foram significativamente mais velhos do que as mulheres (Tabela 3).

Tabela 3 - Distribuição dos doentes quanto às medianas das idades de acordo com o sexo (n=57).

	Masculino (n=35)		Feminino (n=22)		p
	Mediana	P25-P75	Mediana	P25-P75	
Idade	46,00	38,00-50,00	39,50	35,00-43,50	0,003*

Nota: *Diferença estatisticamente significativa; P25-P75 = percentil 25-75; p = grau de significância.

6.2 Características clínicas

A síndrome dolorosa miofascial foi o diagnóstico etiológico mais frequente (11/19) nos doentes do “grupo controle” (57,9%) diferença esta estatisticamente significativa ($p=0,001$); apenas dois (10,5%) doentes do “grupo oral” e nenhum doente do “grupo espinal” apresentou este diagnóstico. A síndrome dolorosa pós-laminectomia foi significativamente mais frequente nos doentes (12/19) do “grupo espinal” (63,2%) do que entre os doentes dos grupos “controle” e “oral” ($p=0,03$) (Tabela 4).

Tabela 4 - Distribuição dos doentes dos grupos “controle”, “espinal” e “oral” em números absolutos (n) e em percentagens (%) quanto aos tipos de dor e grau de significância (p).

Tipo de dor	Controle		Espinal		Oral		p ‡
	n	%	n	%	n	%	
Dor mielopática	2	10,5	2	10,5	3	15,8	NS*
Dor neuropática periférica	1	5,3	-	-	3	15,8	NS
Síndrome dolorosa miofascial	11	57,9	-	-	2	10,5	G1>G2 e G3: p=0,001
Dor óssea	-	-	1	5,3	-	-	NS
Síndrome complexa de dor regional	2	10,5	4	21,1	5	26,3	NS
Síndrome dolorosa pós-laminectomia	3	15,8	12	63,2	6	31,6	G2>G1 e G3: p=0,03
Total	19	100,0	19	100,0	19	100,0	

Nota: ‡ teste qui-quadrado; *NS = medida que não apresentou diferença estatística; G1 = “grupo controle”; G2 = “grupo espinal”; G3 = “grupo oral”.

Na tabela 5 apresenta-se a distribuição dos doentes em relação aos agrupados de acordo com o diagnóstico etiológico. A dor mista foi significativamente mais frequente nos doentes do “grupo espinal” do que nos demais ($p=0,011$) e menos frequente nos doentes do grupo controle ($p=0,046$); a frequência de doentes com dor neuropática foi similar nos três grupos; a ocorrência de doentes com dor nociceptiva foi maior no “grupo controle” ($p=0,001$) e não houve nenhum doente do “grupo espinal” com este diagnóstico, diferença esta estatisticamente significativa ($p=0,012$).

Tabela 5 - Distribuição dos doentes dos grupos “controle”, “espinal” e “oral” em números absolutos (n) e percentagens (%) de acordo com os agrupados como diagnósticos etiológicos da dor e grau de significância (p).

Etiologia	Controle		Espinal		Oral		p‡
	n	%	n	%	n	%	
Mista	3	15,8	14	73,7	6	31,6	G2: $p=0,011$ G1: $p=0,046$
Neuropática	5	26,3	5	26,3	11	57,9	NS*
Nociceptiva	11	57,9	-	-	2	10,5	G2: $p=0,012$ G1: $p=0,001$
Total	19	100,0	19	100,0	19	100,0	

Nota: ‡teste qui-quadrado; *NS = não estatisticamente significativo; G1 = “grupo controle”; G2 = “grupo espinal”.

Na tabela 6 são apresentados as medianas de duração do tratamento, da dose diária e acumulada da morfina dos doentes dos grupos “espinal” e “oral”.

As medianas das doses dos consumos de morfina diária e das doses acumuladas (dose diária multiplicada pelo número de dias de uso) foram significativamente maiores nos doentes do grupo “oral” do que do “grupo espinal” ($p=0,001$) ao final do período de acompanhamento. Entretanto, a duração da utilização da morfina foi significativamente maior nos doentes do “grupo espinal” ($p=0,001$) (Tabela 6). As medianas da duração do consumo de morfina (em meses) dos doentes dos grupos “espinal” e “oral” foram significativamente diferentes entre si ao final do acompanhamento ($p<0,008$).

Tabela 6 - Distribuição das medianas de duração (meses), dose diária e dose acumulada de morfina nos doentes dos grupos “espinal”, “oral” e grau de significância (p).

Duração, dose diária e dose acumulada de morfina	Espinal (n=19)			Oral (n=19)			p *
	Mediana	Q1	Q3	Mediana	Q1	Q3	
Duração (meses)	24,00	12,00	90,00	12,00	8,00	19,00	0,008*
Dose (mg/dia)	3,50	1,50	5,00	30,00	30,00	40,00	0,001‡
Dose acumulada(mg)	2.376,00	1.440,00	4.752,00	10.800,00	9000,00	25200,00	0,001*

Nota: *teste Mann-Whitney; ‡ Teste t-student; Q1 = percentil 25; Q3 = percentil 75.

6.3 Características clínicas do eixo gonadotrófico

Ocorreu redução significativa da libido nos doentes dos sexos masculino e feminino pertencentes aos grupos “espinal” (16/19) e “oral” (15/19); a libido foi considerada normal pela maioria (84,2%) dos doentes do “grupo controle” (16/19), de acordo com os doentes, esta disfunção não existia antes do tratamento com morfina. A redução da potência sexual no sexo masculino foi significativamente ($p=0,013$) mais relatada nos doentes do “grupo oral” (4/9) do que dos do “grupo controle” (0/13). A presença de fogachos nas mulheres foi significativamente ($p=0,03$) mais prevalente nos doentes dos grupos “espinal” (5/6) ou “oral” (8/10); não houve relato deste sintoma nos doentes do “grupo controle” (0/6) (Tabela 7).

Tabela 7 - Distribuição dos doentes dos grupos “controle”, “espinal” e “oral” em números absolutos (n) e percentagens (%) quanto às alterações da libido e da potência sexual ou ocorrência de fogachos e grau de significância (p).

Disfunção sexual	Controle		Espinal		Oral		p ‡
	n	%	n	%	n	%	
Libido							
Diminuída	3	15,8	16	84,2	15	78,9	G1<G3: p=0,021 G1<G2: p=0,032
Sem alterações	16	84,2	3	15,8	4	21,1	
Total	19	100,0	19	100,0	19	100,0	
Potência							
Sem alterações	13	100,0	9	75,0	5	55,6	G1>G3: p=0,013
Diminuída	0	0	3	25,0	4	44,4	
Total	13	100,0	12	100,0	9	100,0	
Fogachos							
Sim	0	0	5	83,3	8	80,0	G1<G2 e G3:p=0,030
Não	6	100,0	1	16,7	2	20,0	
Total	6	100,0	6	100,0	10	100,0	

Nota: ‡teste qui-quadrado; G1 = “grupo controle”; G2 = “grupo espinal”; G3 = “grupo oral”.

Todos as doentes do sexo feminino do “grupo espinal” apresentaram disfunção do ciclo menstrual. O mesmo ocorreu em metade das doentes do “grupo oral” e em um terço das do “grupo controle”. Três tornaram-se amenorréicas e oito desenvolveram ciclos menstruais irregulares das 16 mulheres pré-menopausadas dos grupos “oral” ou “espinal” (Tabela 8).

Tabela 8 - Distribuição dos doentes dos grupos “controle”, “espinal” e “oral” em números absolutos (n) e percentagens (%) quanto às alterações do ciclo menstrual e grau de significância (p).

Ciclo menstrual	Controle		Espinal		Oral		p
	n	%	n	%	n	%	
Eumenorréia	4	66,67	-	-	5	50,0	G2<G1 e G2<G3: p=0,008
Atrasos menstruais	2	33,33	6	100,0	5	50,0	G2>G1 e G2>G3: p=0,008
Total	6	100,0	6	100,0	10	100,0	

Nota: G1 = “grupo controle”; G2 = “grupo espinal”; G3 = “grupo oral”.

6.4 Análises das características hormonais do eixo gonadotrófico

As concentrações séricas da testosterona livre estavam significativamente reduzidas nos doentes do “grupo oral” em relação as dos doentes do “grupo controle” ($p=0,023$); não ocorreu diferença estatisticamente significativa quanto aos valores na concentração do SHBG sérico entre os doentes dos três grupos ($p=0,317$). As medianas das concentrações séricas do estradiol nos doentes do sexo masculino tratados com morfina foram inferiores às dos doentes do “grupo controle”. As baixas concentrações séricas do estradiol nos doentes do “grupo espinal” foram significativamente inferiores às do “grupo controle” ($p=0,001$) (Tabela 9).

Tabela 9 - Distribuição das medianas quanto às concentrações séricas de testosterona total, livre, estradiol e SHBG nos doentes do sexo masculino dos grupos “controle”, “espinal” e “oral” e grau de significância (p).

Hormônios V.N.=unidades	Controle (n=12)			Espinal (n=12)			Oral (n=9)			p
	Mediana	Q1	Q3	Mediana	Q1	Q3	Mediana	Q1	Q3	
Testosterona total V.N.= 271 - 965 ng/ml	423,50	300,00	502,25	179,00	128,50	548,50	212,00	153,50	345,00	0,130 [†]
Testosterona livre V.N.=131-640 pmol/l	350,50	250,25	444,50	207,00	75,25	301,50	169,00	119,50	246,00	0,014 [†] (G3<G1:p=0,023 [‡])
Estradiol V.N.= < 35 pg/ml	33,50	30,00	42,25	21,00	16,50	29,00	27,00	25,50	39,00	0,002 [†] (G2<G1:p=0,001 [‡])
SHBG V.N.= 12-75 nmol/l	30,50	24,50	40,25	42,50	27,00	66,00	28,00	22,00	46,00	0,317 [†]

Nota: [†] Teste ANOVA; [‡] Teste de Bonferroni; Q1 = percentil 25; Q3 = percentil 75; V.N. = valores normais; SHBG = *Sex hormone binding- globulin*; G1 = “grupo controle”; G2 = “grupo espinal”; G3 = “grupo oral”.

Em 41,7% dos doentes do sexo masculino do “grupo espinal” e em 22,2% dos do “grupo oral”, as concentrações séricas da testosterona livre foram inferiores a 131pmol/l. Nenhum doente do “grupo controle” apresentou concentração sérica de testosterona livre inferior a 131 pmol/l. Entretanto, estas diferenças não alcançaram significância estatística ($p=0,163$) (Tabela 10).

Tabela 10 - Distribuição de doentes do sexo masculino dos grupos “controle”, “espinal” e “oral” em números absolutos (n) e percentagens (%) em relação às concentrações séricas de testosterona livre inferiores ou não a 131pmol/l e grau de significância (p).

Testosterona livre V.N. = 131- 640 pmol/l	Controle		Espinal		Oral		p
	n	%	n	%	n	%	
≥ 131pmol/l	12	100,0	7	58,3	7	77,8	0,163
< 131pmol/l	-	-	5	41,7	2	22,2	
Total	12	100,0	12	100,0	9	100,0	

Nota: V.N. = valores normais.

Foram observadas concentrações séricas de testosterona total inferiores a 271ng/dl em número significativamente mais elevado ($p=0,012$) de doentes do sexo masculino dos grupos “espinal” ou “oral” (58,33% e 70%, respectivamente) do que nos do “grupo controle” (16,7%) (Tabela 11).

Tabela 11 - Distribuição dos doentes do sexo masculino dos grupos “controle”, “espinal” e “oral” em números absolutos (n) e em percentagens (%) quanto às prevalências das concentrações séricas da testosterona total (ng/dl) e grau de significância (p).

Testosterona total (V.N. = 271- 965ng/dl)	Controle		Espinal		Oral		p
	n	%	n	%	n	%	
≥ 271 ng/dl	10	83,33	5	41,67	3	30,00	
< 271 ng/dl	2	16,67	7	58,33	7	70,00	G1<G3: $p=0,042$ G1<G2: $p=0,004$
Total	12	100,00	12	100,00	10	100,00	

Nota: V.N. = valores normais; G1 = “grupo controle”; G2 = “grupo espinal”; G3 = “grupo oral”.

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os três grupos quanto à distribuição dos doentes do sexo masculino em relação aos valores do estradiol inferiores a 35 pg/ml (Tabela 12).

Tabela 12 - Distribuição dos doentes do sexo masculino dos grupos "controle", "espinal" e "oral" em números absolutos (n) e em percentagens (%) e nível de significância (p) quanto às concentrações séricas de estradiol inferiores ou não a 35 pg/ml entre os grupos.

Estradiol V.N. = 35pg/ml	Controle		Espinal		Oral		p
	n	%	n	%	n	%	
							0,554
≥ 35 pg/ml	7	58,33	12	92,31	6	66,67	
< 35 pg/ml	5	41,67	1	7,69	3	33,33	
Total	12	100,00	13	100,00	9	100,00	

Nota: V.N. = valores normais.

Não houve diferença estatisticamente significativa quanto à concentração sérica do estradiol nos doentes do sexo feminino nos três grupos. Quatro de seis doentes (66,7%) do “grupo espinal” e nenhuma do “grupo controle” apresentaram concentrações do estradiol inferiores a 22 pg/ml (Tabela 13).

Tabela 13 - Distribuição dos doentes do sexo feminino dos grupos “controle”, “espinal” e “oral” em números absolutos (n) e em percentagens (%) e nível de significância (p) quanto às concentrações séricas de estradiol inferiores ou não a 22 pg/ml.

Estradiol V.N. = 22 - 215 pg/ml	Controle		Espinal		Oral		p
	n	%	n	%	n	%	
≥ 22 pg/ml	6	100,00	2	33,33	7	70,00	0,354
< 22 pg/ml	-	-	4	66,67	3	30,00	
Total	6	100,00	6	100,00	10	100,00	

Nota: V.N. = valores normais

As concentrações de LH e de FSH basais e estimuladas pelo teste combinado não foram diferentes entre os doentes dos três grupos. Entretanto, 31,6% dos doentes do “grupo espinal” e “oral” apresentaram concentrações séricas de LH inferiores a 1,0 U/l. Observou-se tendência de hiporresponsividade no teste combinado com GnRH em 21,1% dos doentes do “grupo espinal” (4/19; p=0,061); nenhum doente dos grupos “controle” e “oral” apresentaram este padrão (Tabela 14).

Tabela14 - Distribuição dos doentes dos grupos “controle”, “espinal” e “oral” em números absolutos (n) e em percentagens (%) e grau de significância (p) quanto às concentrações basais de LH e de FSH e Δ absoluto de LH e FSH.

Hormônios	Controle		Espinal		Oral		p
	n	%	n	%	n	%	
Basal LH							
≥ 1 U/l	16	94,12	13	68,42	15	83,33	0,434
< 1 U/l	1	5,88	6	31,58	3	16,67	
Total	17	100,00	19	100,00	18	100,00	
Basal FSH							
≥ 1 U/l	17	100,00	19	100,00	17	94,44	0,223
< 1 U/l	-	-	-	-	1	5,56	
Total	17	100,00	19	100,00	18	100,00	
Δ LH							
7,5 a 31,7 U/l	13	76,47	10	52,63	11	61,11	0,061
< 7,5 U/l	-	-	4	21,05	-	-	
> 31,7 U/l	4	23,53	5	26,32	7	38,89	
Total	17	100,00	19	100,00	18	100,00	
Δ FSH							
4,6 a 11,70 IU/l	4	23,53	4	21,05	4	22,22	0,964
< 4,6 IU/l	12	70,59	14	73,68	12	66,67	
> 11,71 IU/l	1	5,88	1	5,26	2	11,11	
Total	17	100,00	18	100,00	18	100,00	

Conforme está apresentado na Tabela 15, não houve diferença significativa quanto às medianas das concentrações dos hormônios gonadotróficos entre os doentes dos três grupos.

Tabela 15 - Distribuição dos doentes dos grupos “controle”, “espinal” e “oral” quanto às medianas das concentrações séricas do LH e FSH basais após o teste combinado (Δ absoluto) e grau de significância (p).

Hormônios	Controle (n=17)			Espinal (n=19)			Oral (n=18)			p
	Mediana	Q1	Q3	Mediana	Q1	Q3	Mediana	Q1	Q3	
LH	3,00	1,60	5,65	1,90	0,80	4,20	3,30	1,40	5,08	0,415 [†]
FSH	3,60	2,10	4,95	2,80	1,50	3,70	2,60	1,23	4,80	0,437*
Δ LH	19,35	14,08	32,18	15,50	8,25	32,20	16,83	39,06	13,90	0,266*
Δ FSH	3,05	2,18	5,90	3,05	1,80	5,35	3,05	1,84	5,64	0,975*

Nota: [†]Teste ANOVA ; *Teste Kruskal-Wallis; Q1 = percentil 25; Q3 = percentil 75.

6.5 Análises das características hormonais do eixo corticotrófico

A função hipotálamo-hipofisária-adrenal foi avaliada com base nas concentrações séricas do ACTH, do DHEAS e do cortisol basal e do seu pico induzido pela hipoglicemia e sua excreção urinária em 24 horas. Observou-se que não ocorreram diferenças estatisticamente significativas entre os doentes dos três grupos, exceto quanto aos valores das concentrações do DHEAS que foram significativamente maiores nos doentes do “grupo controle” em relação aos doentes dos grupos “oral” (p=0,012) ou “espinal” (p=0,05) (Tabela 16).

Tabela 16 - Distribuição dos doentes dos grupos “controle”, “espinal” e “oral” e nível de significância (p) quanto às medianas das concentrações séricas basais do cortisol, do pico do cortisol, do cortisol urinário, do ACTH e do DHEAS.

Hormônios	Controle (n=19)			Espinal (n=19)			Oral (n=19)			p
	Mediana	Q1	Q3	Mediana	Q1	Q3	Mediana	Q1	Q3	
Cortisol sérico às 8h V.N. = 5 - 25 µg/dl	10,50	8,05	16,02	9,60	3,10	15,70	9,50	5,40	14,85	0,703 [†]
Pico do cortisol V.N. = > 18 µg/dl	21,10	18,30	23,55	18,75	15,37	24,75	18,45	15,75	21,90	0,413 [†]
Cortisol urinário V.N. = 50 - 310 µg/24h	122,00	75,00	192,50	103,00	68,00	195,00	120,00	69,00	168,00	0,805 [†]
ACTH V.N. = < 46 pg/ml	18,00	9,75	26,25	20,00	9,00	49,00	15,00	9,75	23,75	0,774 [*]
DHEAS V.N. = 443-4920 ng/ml	1690,00	1237,50	2360,00	937,00	462,00	1660,00	872,00	671,00	1470,00	G1>G3:p=0,012 G1>G2:p=0,05 [‡]

Nota: *Teste Kruskal-Wallis; [†]ANOVA; [‡]Teste de Bonferroni; Q1 = percentil 25; Q3 = percentil 75; G1 = grupo controle; G2 = grupo espinal; G3 = grupo oral; V.N. = valores normais.

O cortisol sérico basal e estimulado foi inferior a 5 µg/dl em 6 de 18 doentes do “grupo espinal” e inferior a 18 µg/dl em 9 de 18 doentes do “grupo oral” (Tabelas 17 e 18).

Tabela 17 - Distribuição dos doentes nos grupos “controle”, “espinal” e “oral” em números absolutos (n) e em percentagens (%) quanto à cortisolemia basal nos intervalos < 5 µg/dl, 5-25 µg/dl e > 25,1 µg/dl às 8h da manhã e nível de significância (p).

Concentrações séricas de cortisol (µg/dl)	Controle		Espinal		Oral		p
	n	%	n	%	n	%	
V.N. = 5 - 25 µg/dl							0,759
5-25 µg/dl	14	77,8	12	66,7	13	72,2	
< 5,0 µg/dl	3	16,7	6	33,3	4	22,2	
> 25,1 µg/dl	1	5,6	-	-	1	5,6	
Total	18	100,0	18	100,0	18	100,0	

Nota: V.N. = valores normais.

Observou-se que 50% dos doentes do grupo “oral” não responderam à hipoglicemia induzida pela insulina (Tabela 18).

Tabela 18 - Distribuição dos doentes dos grupos “controle”, “espinal” e “oral” em números absolutos (n) e em percentagens (%) quanto ao pico da concentração sérica do cortisol inferior ou não a 18 µg/dl após a hipoglicemia induzida e grau de significância (p).

Pico do cortisol sérico (µg/dl)	Controle		Espinal		Oral		p
	n	%	n	%	n	%	
							0,084
≥ 18 µg/dl	14	77,8	12	66,7	9	50,0	
< 18 µg/dl	4	22,2	6	33,3	9	50,0	
Total	18	100,0	18	100,0	18	100,0	

Não foi observada diferença estatisticamente significativa quanto à excreção urinária do cortisol abaixo de 50 µg/24 h entre os doentes dos três grupos (Tabela 19).

Tabela 19 - Distribuição dos doentes dos grupos “controle”, “espinal” e “oral” em números absolutos (n) e em percentagens (%) quanto às concentrações do cortisol urinário nos intervalos 50-310 µg/24h, inferior a 50 µg/24h e superior a 310 µg/24h e grau de significância (p).

Concentração urinária de cortisol 24h (µg/24h)	Controle		Espinal		Oral		p
	n	%	n	%	n	%	
							0,480
50-310 µg/ 24h	12	85,7	14	73,7	18	94,7	
< 50 µg / 24h	2	14,3	3	15,8	1	5,3	
> 310 µg / 24h	-	-	2	10,5	-	-	
Total	14	100,0	19	100,0	19	100,0	

6.6 Características hormonais do eixo somatotrófico (GH e IGF-I)

As concentrações séricas do IGF-I utilizadas como referência pelo Laboratório de Hormônios do HCFMUSP e corrigidas pelas idades e sexos dos indivíduos não foram diferentes entre os doentes dos três grupos. Entretanto, as concentrações séricas do IGF-I foram menores que -2 desvios padrão (DP) em 42,11% dos doentes do “grupo oral”, em 26,32% dos do “grupo espinal” e em 27,78% dos do “grupo controle” (Tabela 20).

Tabela 20 - Distribuição dos doentes dos grupos “controle”, “espinal” e “oral” quanto às concentrações séricas de IGF-I agrupadas como -2 a +2 desvios padrão (DP), < -2 DP e > 2 DP e nível de significância (p).

Concentrações séricas (DP)	Controle		Espinal		Oral		p
	n	%	n	%	n	%	
-2 a + 2 DP	13	72,22	14	73,68	10	52,63	0,142
< -2 DP	5	27,78	5	26,32	8	42,11	
> 2 DP	-	-	-	-	1	5,26	
Total	18	100,00	18	100,00	18	100,00	

Nota: DP = desvio-padrão.

O pico sérico do GH durante o teste combinado não foi diferente entre os doentes dos três grupos. Em 10,53% dos doentes do “grupo espinal”, o pico do GH foi <3,2 ng/ml após a indução da hipoglicemia, o que denotou deficiência grave de GH (Tabela 21).

Tabela 21 - Distribuição dos doentes dos grupos “controle”, “espinal” e “oral” em números absolutos (n) e em percentagens (%) quanto às concentrações séricas do pico de GH agrupadas como $\geq 3,2$ ng/ml e $< 3,2$ ng/ml e grau de significância (p).

Concentrações séricas (ng/ml)	Controle		Espinal		Oral		p
	n	%	n	%	n	%	
$\geq 3,2$ ng/ml	16	94,12	17	89,47	18	100,0	0,376
$< 3,2$ ng/ml	1	5,88	2	10,53	-	-	
Total	17	100,00	18	100,0	18	100,0	

6.7 Características hormonais dos eixos lactotrófico e tireotrófico

Não foram estatisticamente significativas ($p=0,694$) as diferenças quanto às concentrações séricas basais de PRL entre os doentes dos três grupos (Tabela 22).

Tabela 22 - Distribuição dos doentes dos grupos “controle”, “espinal” e “oral” quanto às medianas das concentrações séricas de PRL e grau de significância (p).

Hormônio (ng/ml)	Controle (n=16)			Espinal (n=19)			Oral (n=18)			p
	Mediana	Q1	Q3	Mediana	Q1	Q3	Mediana	Q1	Q3	
Prolactina VN = 2-15 ng/ml	5,40	2,72	8,50	5,70	2,60	7,90	3,85	2,05	7,42	0,694 [†]

Nota: [†]Teste ANOVA; Q1 = percentil 25; Q3 = percentil 75; V.N. = valores normais.

Houve diferença estatisticamente significativa entre o número de doentes dos grupos “espinal” e “oral” com concentração sérica de TSH inferior a 5 $\mu\text{U/ml}$ após estímulo com TRH nos doentes dos grupos “espinal” e “oral” em relação aos do “grupo controle” ($p=0,026$). A frequência de pequenos incrementos das concentrações séricas pós-estimuladas abaixo de 5 $\mu\text{U/ml}$ foi similar nos doentes dos grupos “espinal” (31,6%) e “oral” (33,3%). Nenhum doente do grupo “controle” apresentou variação da concentração de TSH inferior a 5 $\mu\text{U/ml}$ após a estimulação com TRH (Tabela 23).

Tabela 23 - Distribuição dos doentes em números absolutos (n) e em percentagens (%) de acordo com as concentrações séricas do Δ absoluto do TSH após estimulação com TRH superiores a 5 $\mu\text{U/ml}$ e inferiores a 5 $\mu\text{U/ml}$ nos grupos “controle”, “espinal” e “oral” e nível de significância (p).

Concentração sérica Δ TSH ($\mu\text{U/ml}$)	Controle		Espinal		Oral		p
	n	%	n	%	n	%	
$\geq 5 \mu\text{U/ml}$	17	100,0	13	68,4	12	66,7	NS
$< 5 \mu\text{U/ml}$	-	-	6	31,6	6	33,3	G1<G2 e G3; $p=0,026$
Total	17	100,0	19	100,0	18	100,0	

Notas: G = grupo controle; G2 = grupo espinal; G3 = grupo oral; NS = não estatisticamente significativa.

Às concentrações séricas de T4, T4 livre, T3 e TSH basal não foram diferentes entre os doentes dos três grupos (Tabela 24).

Tabela 24 - Distribuição dos doentes dos grupos “controle”, “espinal” e “oral” quanto às medianas das concentrações séricas de TSH, T3, T4 e T4 livre e nível de significância (p).

Hormônios	Controle (n=18)			Espinal (n=19)			Oral (n=19)			p
	Mediana	Q1	Q3	Mediana	Q1	Q3	Mediana	Q1	Q3	
TSH V.N. basal = 0,40-4,50 μ U/ml	2,19	1,43	3,36	2,25	1,32	3,01	1,32	0,65	3,41	0,368*
Δ absoluto TSH Pico pós-TRH V.N. incremento mínimo = 5 μ U/ml	10,61	7,59	12,42	7,61	4,08	12,12	6,98	3,40	9,80	0,294†
T3 V.N. = 70 a 200 ng/dl V.N. > 50 anos = 40-180 ng/dl	133,50	120,75	146,75	133,00	116,00	154,00	142,00	133,00	155,0	0,386†
T4 V.N. = 4,5-12,0 μ g/dl	8,90	8,13	9,45	9,40	8,10	11,70	8,90	8,00	10,20	0,362*
T4 livre V.N. = 0,70-1,50 ng/dl	1,03	0,89	1,22	1,04	0,87	1,20	1,01	0,93	1,17	0,946*

Nota: *Teste Kruskal-Wallis; †ANOVA; Q1 = percentil 25; Q3 = percentil 75; V.N. = valores normais.

6.8 Características bioquímicas

Não houve diferença estatisticamente significativa quanto à concentração sérica do colesterol total, LDL, HDL, triglicérides, fibrinogênio e Lp(a) entre os doentes dos três grupos. A concentração sérica do marcador inflamatório PCR ultra-sensível foi significativamente maior nos doentes tratados com morfina (Tabela 25).

Tabela 25 - Distribuição dos doentes dos grupos “controle”, “espinal” e “oral” quanto às medianas das concentrações séricas de colesterol, LDL, VLDL, HDL, triglicérides, fibrinogênio, PCR, Lpa e nível de significância (p).

	Controle			Espinal			Oral			p
	Mediana	Q1	Q3	Mediana	Q1	Q3	Mediana	Q1	Q3	
Colesterol Total	183,00	168,00	210,00	195,00	177,00	214,00	213,00	181,00	222,00	0,746 [†]
LDL	98,00	88,00	134,00	117,00	98,00	138,00	120,00	91,00	145,00	0,646 [†]
VLDL	27,00	21,50	37,50	34,00	17,50	41,00	26,50	20,50	38,50	0,800 [†]
HDL	43,00	37,00	56,00	39,00	35,00	54,00	43,00	33,00	54,00	0,713 [†]
Triglicérides	136,00	114,00	262,00	174,00	95,00	209,00	137,00	96,00	201,00	0,789 [†]
Fibrinogênio	324,00	269,50	411,00	471,00	335,00	506,00	339,00	246,50	406,00	0,057 [†]
PCR	1,68	0,61	4,77	5,44	1,85	13,00	4,98	1,72	6,49	0,041* (G2>G1, p=0,039; G3>G1, p=0,042)
Lpa	29,00	8,00	76,00	43,00	28,00	64,00	12,50	6,99	48,00	0,166*

Nota: [†] Teste ANOVA; *Teste Kruskal-Wallis; G1 = “grupo controle”; G2 = “grupo espinal”; G3 = “grupo oral”. Q1 = percentil 25; Q3 = percentil 75.

Houve diferença estatisticamente significativa quanto à frequência de doentes do “grupo oral” com concentração sérica de colesterol total superior a 200 mg/dl ($p=0,024$). Observou-se que houve maior número de doentes “grupo oral” (68,42%) com concentração sérica de colesterol total superior a 200 mg/dl do que no “grupo controle” (31,58%) ($p=0,03$) (Tabela 26).

Tabela 26 - Distribuição dos doentes dos grupos “controle”, “espinal” e “oral” em números absolutos (n) e em percentagens (%) quanto às concentrações séricas do colesterol total agrupados com valores inferiores a 200 mg/dl e superiores ou iguais a 200 mg/dl e grau de significância (p).

Concentrações séricas (mg/dl)	Controle		Espinal		Oral		p
	n	%	n	%	n	%	
							0,024
< 200 mg/dl	13	68,42	10	52,63	6	31,58	
≥ 200 mg/dl	6	31,58	9	47,37	13	68,42	G3 > G1: $p=0,03$
Total	19	100,00	19	100,00	19	100,00	

Nota: G1 = “grupo controle”; G3 = “grupo oral”.

Não houve diferença estatisticamente significativa quanto à glicemia sérica entre os doentes dos três grupos (Tabela 27). A resistência à insulina avaliada pelo índice HOMA-IR, bem como a insulinemia também não diferiram entre os doentes dos três grupos.

Tabela 27 - Distribuição dos doentes dos grupos “controle”, “espinal” e “oral” em números absolutos (n) e em percentagens (%) quanto às concentrações séricas de glicose agrupadas com valores inferiores, iguais ou superiores a 99 mg/dl e grau de significância (p).

Concentrações séricas de glicose (mg/dl)	Controle		Espinal		Oral		p
	n	%	n	%	n	%	
≤ 99 mg/dl	16	88,89	15	78,95	17	89,47	0,947
> 99 mg/dl	2	11,11	4	21,05	2	10,53	
Total	18	100,0	19	100,00	19	100,00	

As concentrações séricas de triglicérides superiores ou iguais a 150mg/dl (hipertrigliceridemia de jejum) foram altamente prevalentes nos três grupos. No entanto, não houve diferença estatisticamente significativa entre os doentes dos três grupos (Tabela 28).

Tabela 28 - Distribuição dos doentes dos grupos “controle”, “espinal” e “oral” em números absolutos (n) e em percentagens (%) quanto às concentrações séricas de triglicérides agrupadas como inferiores a 150 mg/dl e superiores ou igual a 150 mg/dl e grau de significância (p).

Concentrações séricas de triglicérides (mg/dl)	Controle		Espinal		Oral		p
	n	%	n	%	n	%	
< 150 mg/dl	11	57,89	8	42,11	11	57,89	0,530
≥ 150 mg/dl	8	42,11	11	57,89	8	42,11	
Total	19	100,00	19	100,00	19	100,00	

As concentrações séricas de Lp(a) superiores ou iguais a 10mg/dl foram altamente prevalentes. No entanto, não houve diferença estatisticamente significativa entre os doentes dos três grupos (Tabela 29).

Tabela 29 - Distribuição dos doentes dos grupos “controle”, “espinal” e “oral” em números absolutos (n) e em percentagens (%) quanto às concentrações séricas de Lp(a) agrupadas como inferior a 10mg/dl e superior ou igual a 10 mg/dl e grau de significância (p).

Concentrações séricas Lp(a) (mg/dl)	Controle		Espinal		Oral		p
	n	%	n	%	n	%	
< 10 mg/dl	6	31,58	3	15,79	6	33,33	0,409
≥ 10 mg/dl	13	68,42	16	84,21	12	66,67	
Total	19	100,00	19	100,00	18	100,00	

As concentrações de fibrinogênio não foram diferentes entre os doentes dos três grupos. Entretanto, 57,89% dos doentes (11/19) do “grupo espinal” apresentaram concentração superior a 400 mg/dl (Tabela 30).

Tabela 30 - Distribuição dos doentes dos grupos “controle”, “espinal” e “oral” em números absolutos (n) e em percentagens (%) quanto às concentrações séricas de fibrinogênio e grau de significância (p).

Concentrações séricas de fibrinogênio (mg/dl)	Controle		Espinal		Oral		p
	n	%	n	%	n	%	
150-400 mg/dl	12	70,59	7	36,84	12	66,67	0,212
< 150 mg/dl	-	-	1	5,26	1	5,56	
> 400 mg/dl	5	29,41	11	57,89	5	27,78	
Total	17	100,00	19	100,00	18	100,00	

6.9 Marcadores ósseos

As concentrações séricas de 25-OH-Vitamina D3 foram inferiores a 30 ng/ml em 15 de 16 (93,75%) doentes do “grupo controle”, em 11 de 16 (68,75%) do “grupo espinal” e em 14 de 18 (77,78%) doentes do “grupo oral” (Tabela 31).

Tabela 31 - Distribuição dos doentes dos grupos “controle”, “espinal” e “oral” em números absolutos (n) e em percentagens (%) quanto às concentrações séricas de 25-OH-Vitamina D3 e grau de significância (p).

Vitamina D	Controle		Espinal		Oral		p
	n	%	n	%	n	%	
≥ 30 ng/ml	1	6,25	5	31,25	4	22,22	0,269
< 30 ng/ml	15	93,75	11	68,75	14	77,78	
Total	16	100,00	16	100,00	18	100,00	

Nota: 25-OH-VitD3 = 25-OH-VitaminaD3.

Um doente do “grupo espinal” apresentou concentração de CTX superior a 0,850 ng/ml, mas não ocorreu diferença significativa quanto às concentrações séricas entre os doentes dos três grupos. Um doente do sexo feminino do “grupo espinal” que desenvolveu amenorréia e hipogonadismo hipogonadotrófico apresentou concentração elevada de P1NP (> 58,6 ng/ml) e de osteocalcina (>42 ng/ml), mas às concentrações do PTH, cálcio e fosfatase alcalina foram normais.

6.10 Densidade mineral óssea (DMO)

Observou-se que havia perda óssea significativa nos doentes do sexo masculino avaliados pelo método de densidade mineral óssea total (DMO) (Tabela 32).

As medidas da DMO do corpo inteiro nos doentes do sexo masculino do “grupo espinal” foram de valor menor do que as do “grupo oral” ou “grupo controle” ($p=0,014$). Osteopenia foi anormalidade predominante; foi observada em nove de 13 doentes do sexo masculino (69,23%) do “grupo espinal”, valor superior a dos doentes do “grupo controle” ($p=0,001$). Houve predominância significativa de osteoporose nos doentes do sexo masculino do “grupo oral” (37,5%) em relação aos do “grupo controle” ($p=0,001$) (Tabela 32). A osteopenia foi evidenciada em 5 de 22 doentes do sexo feminino, mas não houve diferença estatisticamente significativa entre os doentes dos três grupos.

Tabela 32 - Distribuição dos doentes do sexo masculino dos grupos “controle”, “espinal” e “oral” em números absolutos (n) e em percentagens (%) quanto às anormalidades densitométricas do corpo inteiro e grau de significância (p).

DMO	Controle		Espinal		Oral		p
	n	%	n	%	n	%	
Z-corpo inteiro							
							0,013
Normal	7	63,64	3	23,08	5	62,50	G2 < G1 e G3: p=0,014
Osteopenia	3	27,27	9	69,23	-	-	G2 > G1: p= 0,001 G3 < G2: p= 0,006
Osteoporose	1	9,09	1	7,69	3	37,50	G3 > G1 e G2: p=0,023
Total	11	100,00	13	100,00	8	100,00	

Nota: G1 = “grupo controle”; G2 = “grupo espinal”; G3 = “grupo oral”.

Não houve correlação entre os valores da DMO e as concentrações séricas dos hormônios sexuais nos homens (Tabela 33).

Tabela 33 - Coeficiente de correlação entre os parâmetros da DMO, testosterona total, livre e estradiol nos indivíduos do sexo masculino dos grupos “controle”, “espinal” e “oral”.

Medidas da densitometria	Testosterona total	Testosterona livre	Estradiol
Z corpo inteiro	0,04	0,17	0,21
Z lombar	0,20	0,19	0,21
Z colo do fêmur	0,07	0,18	0,20
Z fêmur total	-0,06	0,09	0,21

Não ocorreu relação significativa entre as idades e o resultado da DMO do corpo inteiro nos homens em cada grupo de estudo (Tabela 34).

Tabela 34 - Correlação entre os Z-scores do corpo inteiro da densitometria óssea e as idades dos doentes do sexo masculino nos grupos “controle”, “espinal” e “oral” e grau de significância (p).

Z-score	Controle (n=11)		Espinal (n=13)		Oral (n=8)	
	r	p	r	p	r	p
Corpo inteiro	-0,265	0,431	-0,323	0,281	-0,431	0,286

Não houve diferença estatisticamente significativa quanto à distribuição da gordura, músculos, água e ossos avaliados de acordo com a DMO entre os doentes dos três grupos (Tabela 35).

Tabela 35 - Distribuição dos doentes dos grupos “controle”, “espinal” e “oral” quanto às medianas dos valores da DMO quanto à gordura do corpo inteiro, gordura L1-4, massa magra total e CMO e grau de significância (p).

DMO(%)	Controle (n=17)			Espinal (n=19)			Oral (n=17)			p
	Mediana	Q1	Q3	Mediana	Q1	Q3	Mediana	Q1	Q3	
R (gordura) do corpo inteiro	32,50	27,45	37,15	35,50	28,70	42,80	34,40	29,25	40,75	0,677 [†]
R (gordura) L1-4	27,40	21,05	31,65	30,45	23,50	35,60	28,30	24,60	33,00	0,900 [†]
Massa magra total	66,36	61,54	71,18	64,37	56,40	69,90	65,60	59,23	70,74	0,968 [†]
CMO	3,50	3,17	3,94	3,37	3,08	3,76	3,44	2,85	3,88	0,778 [*]

Nota: [†] Teste ANOVA; ^{*}Teste Kruskal-Wallis; CMO = conteúdo mineral ósseo; Q1 = percentil 25; Q3 = percentil 75.

Não houve diferença estatisticamente significativa quanto ao uso de antidepressivos entre os doentes dos três grupos. A nortriptilina foi utilizada por 52,6% dos doentes do “grupo controle”, por 57,9% dos do “grupo espinal” e por 31,6% dos do “grupo oral” (Tabela 36).

Tabela 36 - Distribuição dos doentes dos grupos “controle”, “espinal” e “oral” em números absolutos (n) e em percentagens (%) quanto ao uso de antidepressivos e grau de significância (p).

Antidepressivos	Controle		Espinal		Oral		p [‡]
	n	%	n	%	n	%	
							0,244
Sem uso	3	15,8	-	-	2	10,5	
Amitriptilina	2	10,5	6	31,6	6	31,6	
Nortriptilina	10	52,6	11	57,9	6	31,6	
Venlafaxina	4	21,1	2	10,5	5	26,3	
Total	19	100,0	19	100,0	19	100,0	

Nota: [‡]Teste qui-quadrado.

Os anti-inflamatórios não-hormonais foram utilizados por número semelhante dos doentes nos três grupos (Tabela 37).

Tabela 37 - Distribuição dos doentes dos grupos “controle”, “espinal” e “oral” em números absolutos (n) e em percentagens (%) quanto ao uso de anti-inflamatório não-hormonal e grau de significância (p).

AAINH	Controle		Espinal		Oral		p [‡]
	n	%	n	%	n	%	
							0,675
Sem uso	7	36,8	5	26,3	8	42,1	
Celecoxibe	5	26,3	8	42,1	4	21,1	
Naproxeno	7	36,8	6	31,6	7	36,8	
Total	19	100,0	19	100,0	19	100,0	

Nota: [‡]Teste qui-quadrado; AAINH: anti-inflamatório não-hormonal.

Mais doentes do “grupo controle” utilizaram relaxantes musculares; a diferença quanto ao número de usuários foi estatisticamente significativa em relação ao dos demais grupos (Tabela 38).

Tabela 38 - Distribuição dos doentes dos grupos “controle”, “espinal” e “oral” em números absolutos (n) e em percentagens (%) quanto ao uso de relaxante muscular e grau de significância (p).

Relaxante muscular	Controle		Espinal		Oral		p [‡]
	n	%	n	%	n	%	
							0,004
Sem uso	3	15,8	4	21,1	8	42,1	
Baclofeno	4	21,1	4	21,1	5	26,3	
Ciclobenzaprina	3	15,8	10	52,6	5	26,3	
Relaxante muscular HC	9	47,4	1	5,3	1	5,3	
Total	19	100,0	19	100,0	19	100,0	

Nota: [‡]Teste qui-quadrado; Relaxante muscular HC = carisoprodol 100mg, paracetamol 200mg e dipirona sódica 200mg.

Não se constatou diferença estatisticamente significativa quanto ao número de usuários de anticonvulsivantes entre os doentes dos três grupos (Tabela 39).

Tabela 39 - Distribuição dos doentes dos grupos “controle”, “espinal” e “oral” em números absolutos (n) e em percentagens (%) quanto ao uso de anticonvulsivantes e grau de significância (p).

Anticonvulsivantes	Controle		Espinal		Oral		p [‡] 0,819
	n	%	n	%	n	%	
Sem uso	15	78,9	14	73,7	12	63,2	
Carbamazepina	1	5,3	2	10,5	3	15,8	
Gabapentina	3	15,8	3	15,8	4	21,1	
Total	19	100,0	19	100,0	19	100,0	

Nota: [‡]Teste qui-quadrado.

Não se constatou diferença estatisticamente significativa quanto ao número de usuários de neurolépticos entre os doentes dos três grupos (Tabela 40).

Tabela 40 - Distribuição dos doentes dos grupos “controle”, “espinal” e “oral” em números absolutos (n) e em percentagens (%) quanto ao uso de neuroléptico e grau de significância (p).

Neurolépticos	Controle		Espinal		Oral		p [‡] 0,282
	n	%	n	%	n	%	
Sem uso	17	89,5	15	78,9	13	68,4	
Clorpromazina	2	10,5	4	21,1	6	31,6	
Total	19	100,0	19	100,0	19	100,0	

Nota: [‡]Teste qui-quadrado.

A intensidade da dor foi maior nos doentes do “grupo oral”, do que nos do “grupo espinal” e, maior nestes do que nos do “grupo controle”, diferenças estas estatisticamente significativas (Tabela 41).

Tabela 41 - Medidas de dor de acordo com a escala visual analógica (EVA) no momento da entrevista nos doentes dos grupos “controle”, “espinal” e “oral”.

	Controle		Espinal		Oral		p*
	Mediana	P25-P75	Mediana	P25-P75	Mediana	P25-P75	
EVA	4,00	3,00-6,00	7,00	4,00-9,00	8,00	8,00-9,00	<0,001 (G3>G1, p=0,001; G3>G2, p=0,028; G2>G1, p=0,034)

Nota: *Teste Kruskal-Wallis; G1 = “grupo controle”; G2 = “grupo espinal”; G3 = “grupo oral”. P25-P75 = percentil 25 - percentil 75.

6.11 Correlações entre as medidas de dor, hormônios, marcadores do metabolismo ósseo e densitometria

Foram realizadas análises de correlação entre medidas de dor e concentrações séricas hormonais, marcadores do metabolismo ósseo e densitometria em cada grupo separadamente. A seguir são apresentadas apenas as correlações que se revelaram estatisticamente significativas.

Grupo “controle”

- Não houve correlação da intensidade de dor com nenhuma medida da densitometria óssea.

Grupo “espinal”

Foram identificadas algumas correlações negativas no grupo espinal entre a duração do uso da morfina com a intensidade da dor ($r = -0,72$, $p = 0,001$), a dose acumulada da morfina com a intensidade da dor ($r = -0,62$, $p = 0,005$), a testosterona total com a intensidade da dor ($r = -0,66$, $p = 0,020$) e a testosterona livre com a intensidade da dor ($r = -0,72$, $p = 0,009$).

Grupo “oral”

- Cortisol urinário de 24 horas com a intensidade da dor ($r = 0,51$, $p = 0,027$).

6.12 Eventos adversos relacionados ao teste combinado

Não houve diferença estatisticamente significativa quanto à ocorrência de efeitos adversos relacionados ao teste combinado entre os doentes dos três grupos (Tabela 42).

Tabela 42 - Distribuição dos doentes dos grupos “controle”, “espinal” e “oral” em números absolutos (n) e em percentagens (%) quanto aos eventos adversos mais comuns relacionados ao teste combinado e grau de significância (p).

Eventos adversos	Controle		Espinal		Oral		p
	n	%	n	%	n	%	
Náuseas	10	52,63	6	31,58	8	42,11	0,515
Vômito	1	5,26	-	-	1	5,26	1,000
Sonolência	19	100,00	19	100,00	19	100,00	-
Diaforese	18	94,74	15	78,95	13	68,42	G1>G3: p= 0,023
Hipotensão arterial	5	26,32	5	26,32	3	15,79	0,443
Arritmia cardíaca	-	-	-	-	-	-	-
Alergia	-	-	-	-	-	-	-
Convulsão	-	-	-	-	-	-	-
Bradicardia	5	26,32	3	10,53	1	5,26	0,064

Nota: *Diferença estatisticamente significativa; G1 = “grupo controle”; G3 = “grupo oral”.

6.13 Eventos adversos relacionados ao uso da morfina

Não houve diferença estatisticamente significativa quanto à ocorrência de efeitos adversos entre doentes dos dois grupos em que se utilizou morfina (Tabela 43).

Tabela 43 - Distribuição dos doentes dos grupos “espinal” e “oral” em números absolutos (n) e em percentagens (%) quanto aos eventos adversos mais comuns relacionados ao uso da morfina e grau de significância (p).

Eventos adversos	Espinal		Oral		p
	n	%	n	%	
Fadiga	11	57,89	6	31,58	0,103
Constipação intestinal	10	52,63	12	63,16	0,511
Diaforese	10	52,63	5	26,32	0,097
Vômito	1	5,26	2	10,53	0,547
Náusea	2	10,53	7	36,84	0,056
Prurido	2	10,53	-	-	0,146
Sonolência	5	26,32	5	26,32	1,000
Uso abusivo	2	10,53	-	-	0,146
Adição	-	-	-	-	-
Tontura	3	15,79	3	15,79	1,000

6.14 Comparações dos escores de qualidade de vida e de dor medidos pelo TOPS

Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas quanto à qualidade de vida entre os doentes dos três grupos quanto aos escores dos domínios do TOPS (Tabela 44).

Tabela 44 - Distribuição dos doentes dos grupos “controle”, “espinal” e “oral” quanto às médias e desvios padrão (DP) dos escores dos domínios do inventário TOPS e grau de significância (p).

Domínios do TOPS	Controle		Espinal		Oral		p
	Média	DP	Média	DP	Média	DP	
Sintoma de dor	69,58	18,01	75,88	25,89	76,96	16,87	0,460*
Incapacidade familiar/social percebida	66,67	19,44	64,69	22,24	72,69	19,03	0,672*
Incapacidade familiar/social observada	69,44	25,66	81,58	18,10	84,38	18,60	0,184*
Limitação para o trabalho	32,80	15,34	46,57	27,20	41,54	30,18	0,643*
Incapacidade para o trabalho	56,79	20,56	52,05	21,05	54,32	25,75	0,873 [†]
Limitação funcional dos membros inferiores	87,04	13,89	78,07	19,29	83,33	18,08	0,429 [†]
Limitação funcional dos membros superiores	73,61	29,61	82,24	24,76	80,56	27,19	0,722 [†]
Dor total	63,64	18,68	69,14	15,33	71,78	13,86	0,670*
Medo – evitação	35,56	14,88	44,47	15,98	49,12	12,40	0,109*
Enfrentamento passivo	34,72	11,74	44,74	17,46	48,61	25,86	0,274*
Controle da vida	60,65	12,52	49,56	21,42	54,40	20,78	0,283*
Resposta de solicitude	48,61	10,72	58,88	28,21	59,03	23,60	0,390*
Satisfação do paciente com os serviços de saúde	48,89	12,47	48,07	20,32	51,11	20,58	0,707*
Satisfação do paciente com os resultados	47,77	14,53	58,83	24,55	62,70	22,99	0,239*

Nota: *Teste Kruskal-Wallis; [†] ANOVA.

7 DISCUSSÃO

Os opióides são drogas reconhecidamente eficazes no tratamento das dores agudas e crônicas não decorrentes de doença oncológica. Além de melhorar a dor parecem proporcionar melhora das capacidades funcionais e vida mais digna aos doentes com dor crônica (Ruan, 2007; Chou *et al.*, 2009; Chou, 2009).

A utilização da via espinal para a infusão de opióides com a finalidade de se oferecer analgesia prolongada é realizada em número crescente de doentes (Auld *et al.*, 1985), mas sua eficácia e segurança em longo prazo ainda não foram completamente estabelecidos (Anderson e Burchiel, 1999; Prager, 2002; Ruan, 2007). Por esta via, podem atuar sem modificações estruturais diretamente no sistema nervoso central (SNC), incluindo-se a medula espinal, o tronco encefálico e o hipotálamo (Carr e Cousins, 1998; Valle *et al.*, 2001; Molloy, 2002).

Para a realização do presente trabalho foram avaliadas algumas repercussões hormonais, metabólicas e qualidade de vida de doentes tratados com administração prolongada de morfina pelas vias espinal ou oral nos doentes com dor crônica não decorrente de doença oncológica. Os resultados foram comparados com os obtidos de doentes com características biométricas similares mas que não utilizavam analgésicos opióides. Não se observou diferença estatisticamente significativa quanto às

idades, sexo, cor e índice de massa corpórea (IMC) entre os usuários ou não de morfina.

Os doentes pertencentes aos três grupos de estudo apresentavam sobrepeso. Este achado talvez decorra da redução da capacidade funcional que estes doentes apresentavam para a realização de exercícios físicos, das alterações na estrutura do sono causadas pela dor ou seu tratamento, das consequências psicogênicas da dor ou das alterações hormonais e metabólicas originadas pelo tratamento com morfina e ou analgésicos não-opioides.

O excesso de peso pode influenciar quase todas as variáveis metabólicas e hormonais. No entanto, pode exercer efeito protetor na massa óssea (Daniell, 2002; 2006; 2008). Esta influência pareceu ter ocorrido igualmente nos três grupos, uma vez que não houve diferença do IMC entre os doentes dos três grupos. O método utilizado para o tratamento da dor também não modificou a distribuição corpórea da gordura, músculos, água e ossos, pois a DMO não foi estatisticamente diferente entre os doentes dos três grupos.

Ocorreu maior prevalência de doentes com síndrome dolorosa miofascial (57,9%) no “grupo controle” do que nos tratados com morfina. Alguns estudos revelaram que ocorre hipossecreção neuroendócrina em doentes com dor crônica miofascial, o que é traduzido pelas baixas concentrações séricas do IGF-I (Leal-Cerro *et al.*, 1999; Paiva *et al.*, 2002) e dos hormônios sexuais (Aloisi e Bonifazi, 2006), redução da excreção

urinária do cortisol (Staud, 2007) e bloqueio do eixo tireoideano (Garrison e Breeding, 2003).

A síndrome dolorosa pós-laminectomia lombar foi a principal causa de dor nos doentes do “grupo espinal” e a síndrome dolorosa miofascial foi nos doentes do “grupo controle”. É possível que estas condições não tenham influenciado significativamente os resultados da pesquisa. Cumpre salientar-se que nenhum doente incluído na presente casuística havia sido tratado com corticosteróides durante a realização do estudo e, pelo menos, durante os seis meses que o precederam.

A dose de morfina administrada nos doentes do “grupo espinal” foi inferior à dos do “grupo oral”, diferença esta estatisticamente significativa achado obviamente esperado. Este método, além de proporcionar analgesia com menor concentração sistêmica e menos efeitos colaterais da morfina, também impede que alguns de seus metabólitos tóxicos (morfina-3-glucoronida (M3G)) sejam produzidos em concentrações expressivas (Belverud *et al.*, 2008). Foi demonstrado que a dose analgésica de morfina administrada por via espinal estabiliza-se ao longo do tempo (Shug *et al.*, 1992; Lara Jr, 2006); eleva-se quando do início do tratamento e não se modifica expressivamente após os primeiros meses do acompanhamento (Hassenbusch *et al.*, 1995; Anderson *et al.*, 1999). O conceito de que a administração de morfina por via espinal possibilita minimizar a dose necessária para analgesia e os efeitos colaterais do tratamento ainda não pode ser estendido aos demais opióides (Eisenach, 1993; Bernards, 1999;

Hassenbusch *et al.*, 2004). A escolha da morfina como o opióide para a realização do presente estudo decorreu do numeroso volume de publicações versando sobre os efeitos de sua administração prolongada, a melhor compreensão da sua cinética nos compartimentos peridural e subaracnóideo, da sua biodisponibilidade no receptor opióide e das suas propriedades em relação às outras drogas hidro ou lipofílicas (Brennan, 2002; Eisenach, 1993; Bernards, 1999).

Dentre as ações mais conhecidas dos opióides nas funções endócrinas destaca-se a inibição da secreção das gonadotrofinas devida à supressão da atividade neuronal noradrenérgica relacionada às secreções do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) e do hormônio liberador de corticotrofina (CRH) no hipotálamo e a redução da concentração plasmática do LH, do FSH e do ACTH. Isto significa que os opióides influenciam a concentração plasmática dos hormônios tróficos, dos hormônios sexuais e hipofisários e do cortisol (Heinrichs e De Souza, 1999).

O uso prolongado de metadona ou heroína por VO em homens dependentes, serviu como base para compreensão de alguns efeitos hormonais causados pelos opióides em seres humanos, tais como, a redução da concentração sérica da testosterona e a diminuição da função sexual (Azizi *et al.*, 1973). Ragni *et al.* (1988) e Malik *et al.* (1992) demonstraram que usuários crônicos de heroína apresentam diminuição da qualidade do sêmen, apesar de as concentrações séricas da testosterona terem-se mantido normais.

A hipótese de que a morfina altera as funções sexuais em doentes com dor crônica foi comprovada no presente estudo. Ocorreu redução significativa da libido nos doentes de ambos os sexos e maior frequência de mulheres que apresentaram fogachos nos grupos “espinal” e “oral” que os doentes do “grupo controle”. Houve também redução estatisticamente significativa da potência sexual nos homens tratados com morfina por VO. O comprometimento do desempenho sexual causado pela morfina foi também observado por outros autores (Abs *et al.*, 2000; Roberts *et al.*, 2002; Daniell, 2002, 2008). Os opióides interferem na regulação do eixo hipotálamo-hipofisário-gonadal-adrenal (Wójcik-Gładysz *et al.*, 2006). Abs *et al.* (2000) analisaram retrospectivamente a função do eixo hipotálamo-hipofisário de 93 doentes com dor crônica não-relacionada ao câncer; observaram que 21 mulheres pré-menopausadas apresentavam amenorréia ou ciclos menstruais irregulares; que 14 mulheres que utilizaram opióides desenvolveram amenorréia e que sete apresentaram ciclos menstruais irregulares. De acordo com revisão inicial realizada por Chaney (1995), não foram observados os eventos adversos endocrinológicos decorrentes do uso de opióides administrados por via espinal, como a perda da libido. Entretanto, Roberts *et al.* (2002) observaram que a administração de opióides no compartimento subaracnóideo resultaram em redução da libido e da potência sexual nos homens. Investigadores do mesmo grupo avaliaram 88 doentes com lombalgia ou dor radicular que não se beneficiaram com o tratamento cirúrgico e que foram tratados com infusão crônica de morfina por via espinal durante mais de seis meses. As disfunções sexuais mais

prevalentes observadas foram, redução da libido em 91% dos homens, e disfunção erétil, observada em 82% dos homens com menos de 50 anos de idade. A redução da libido ocorreu em 48% das doentes e as disfunções menstruais representadas por oligomenorréia e amenorréia em 47% (Roberts *et al.*, 2001). Daniell (2008) observou ocorrência de amenorréia em casos de administração de opióides pela mesma via. Diferenças quanto à absorção da apresentação de morfina por VO em relação à espinal poderiam explicar o fato de alguns doentes não apresentarem disfunções sexuais durante o uso da VO antes do início da terapia subaracnóidea espinal (Abs *et al.*, 2000).

A resposta sexual envolve a combinação de fatores neurogênicos, psicogênicos, vasculares e hormonais mediados pelo córtex cerebral, sistema límbico e hipotalâmico. As disfunções sexuais de causa central relacionam-se ao aumento da atividade da serotonina, à redução da atividade da dopamina, ao bloqueio dos receptores colinérgicos, à inibição de sintetase óxido nítrico e à elevação da concentração da PRL. A serotonina liga-se aos receptores 5-HT₂ e 5-HT₃; o aumento da atividade serotoninérgica inibe o desejo, a ejaculação e o orgasmo sexual, enquanto que a liberação da dopamina melhora a função sexual (Kennedy e Rizvi, 2009).

Disfunção sexual é sintoma comum em doentes com depressão. A diminuição da libido é o sintoma mais frequentemente relatado por estes doentes; é referida por mais de dois terços deles. Por outro lado, a redução

da libido pode também decorrer da ação da melatonina, dos antidepressivos tricíclicos ou inibidores seletivos da recaptura da serotonina (citalopram, escitalopram, fluvoxamina, fluoxetina, paroxetina e sertralina) ou da adrenalina (Montejo *et al.*, 2001; Keltner *et al.*, 2002; Kennedy e Rizvi, 2009). A probabilidade da ocorrência da disfunção varia de acordo com o antidepressivo utilizado e o efeito pode depender da dose utilizada (Werneck *et al.*, 2006). Os antidepressivos tricíclicos como a amitriptilina, a clomipramina, a nortriptilina e a desipramina causam anormalidades sexuais relacionadas ao orgasmo (Kennedy e Rizvi, 2009). Os antidepressivos que exercem primariamente atividade serotoninérgica causaram disfunção sexual em 17% dos doentes de Montejo (2001). Não há evidências fortes de que o mesmo ocorra com o uso de antidepressivos com ação dual na recaptura da serotonina e da norepinefrina (duloxetina, milnaciprano, venlafaxina, desvenlafaxina). A venlafaxina e a desvenlafaxina, por exemplo, causam poucos efeitos adversos sexuais nas mulheres em relação aos homens com depressão (Kennedy *et al.*, 2000). Williams *et al.* (2006) concluíram que 26,6% dos franceses e 39,2% dos ingleses com depressão que utilizaram antidepressivos inibidores da recaptura de serotonina ou inibidor da recaptura de serotonina e de noradrenalina apresentaram anormalidades do desempenho sexual.

As alterações da função sexual observadas no presente estudo também podem ser explicadas pela redução da concentração sérica da testosterona total (<271ng/dl), observada em 58,3% dos homens do “grupo espinal” e em 70% dos do “grupo oral” e em apenas 16,7% dos do “grupo

controle”. Quando os subgrupos de homens ou mulheres foram analisados separadamente, as amostras reduziram-se consideravelmente o que talvez justifique a ausência de diferença estatisticamente significativa no que tange à redução da concentração sérica da testosterona livre nos doentes do sexo masculino e ao estradiol nos doentes de ambos os sexos dos três grupos. É possível que menor aromatização da testosterona livre e estradiol observada nos doentes do sexo masculino do “grupo espinal” do presente estudo seja relacionada à redução significativa do estradiol em relação aos controles. Foram observadas baixas concentrações séricas de testosterona livre apenas nos doentes do “grupo oral” na presença de aromatização normal.

Daniell (2008) observou que a administração de opióides pelas vias subaracnóidea, TD ou VO (liberação cronogramada) causou hipogonadismo hipogonadotrófico nos homens e que a administração causou amenorréia nas mulheres pela via subaracnóidea. Roberts *et al.* (2002) observaram que a administração de opióides por via subaracnóidea resultou em hipogonadismo hipogonadotrófico associadamente à redução da libido e da potência sexual nos homens. Observou-se redução da testosterona plasmática associadamente à redução da libido e da potência sexual em doentes com dor crônica não relacionada ao câncer tratados durante doze semanas com injeção de opióides por via espinal. O LH e o FSH não se modificaram, o que indica que houve supressão central e não periférica (Roberts *et al.*, 2002). Daniell (2002) evidenciou redução das concentrações séricas de testosterona após a infusão contínua de opióides por via espinal ou em usuários de opióides por VO, achado que foi relacionado tanto à

inibição da liberação do GnRH hipotalâmico como da síntese testicular de testosterona. Nestes casos, pode ocorrer redução rápida do LH circulante e da concentração plasmática da testosterona total devido à inibição do mecanismo de secreção do GnRH pela via noradrenérgica. Não houve diferença estatisticamente significativa quanto às concentrações séricas da globulina ligadora dos hormônios sexuais (SHBG) entre os doentes pertencentes aos três grupos, ou seja, as variações de SHBG não justificaram as alterações observadas nas concentrações dos hormônios sexuais. Daniell (2008) evidenciou que o fluxo menstrual foi irregular e que havia provável redução da fertilidade, osteoporose e depressão decorrente do uso de opióides de ação cronogramada em mulheres com tecidos ovarianos normais. Houve redução de 48 a 57% da testosterona, do estradiol e do DHEAS nestes indivíduos. O LH e o FSH reduziram-se em 30% das mulheres na fase pré-menopausa, enquanto que a diminuição foi de 70% nas mulheres pós-menopausadas.

De acordo com a revisão de Chou (2009), a fadiga observada em doentes com dor crônica não relacionada ao câncer pode decorrer da administração de opióides de ação cronogramada por VO. Este autor recomendou a pesquisa visando à identificação de deficiência hormonal quando ocorre hipogonadismo, redução da libido, disfunção sexual ou fadiga. No presente estudo não houve diferença estatisticamente significativa quanto à ocorrência de fadiga entre os doentes três grupos.

A ação dos hormônios sexuais na percepção da dor ainda não foi completamente esclarecida. Ocorre a interação entre a ação dos estrógenos e opióides em diferentes locais do SNC. As reações à dor podem ser moduladas pelos estrógenos nas mulheres e talvez nos homens (Craft *et al.*, 2004). Poucos estudos, entretanto, avaliaram a relação entre percepção da dor crônica e a variação na concentração sérica do estradiol e da progesterona durante o ciclo reprodutivo. O tratamento de ratos ooforectomizados com doses de estradiol que causa alterações cíclicas no sistema reprodutivo, também gera alterações cíclicas na analgesia proporcionada pela morfina, o que sugere que haja modificações na percepção da dor e na analgesia que podem ser atribuídas, em parte, a este hormônio (Craft *et al.*, 2008). As mulheres pré-menopausadas apresentam mais frequentemente algumas dores crônicas como, lombalgia, artrite reumatóide, outras artralguas e síndrome fibromialgica do que as pós-menopausadas (Kuba e Quinones-Jenab, 2005). Em seres humanos saudáveis, os estrógenos, especialmente o estradiol em mulheres, exercem significativa modulação da neurotransmissão endógena dos opióides e associam-se às reações psicofísicas da dor (Smith *et al.*, 2006). Foi demonstrado que ocorre modulação da dor pelos estrógenos em mulheres durante a fase folicular. Há tolerância comparada à fase lútea, isto é, a concentração sérica do estradiol aumenta durante a fase folicular, enquanto que a concentração sérica da progesterona permanece baixa, o que protegeria as mulheres contra as dores agudas (Craft, 2007).

Em 31,6% dos doentes do “grupo espinal”, em 16,7% dos do “grupo oral” e em 5,9% dos do “grupo controle” da presente casuística, as concentrações séricas de LH foram inferiores a 1 U/l. Houve hiporresponsividade à estimulação com GnRH (LH abaixo de 7,5 U/l) apenas nos doentes do “grupo espinal”, mas este achado não foi estatisticamente significativo em relação ao ocorrido nos demais grupos. As concentrações baixas de testosterona implicaram provavelmente na instalação de hipogonadismo hipogonadotrófico, entretanto, deveria haver reserva funcional suficiente para que ocorresse resposta aguda à estimulação pelo GnRH, mas de modo insuficiente para manter concentrações adequadas de gonadotrofinas para preservar as funções normais das gônadas. Abs *et al.* (2000) observaram que ocorreu supressão do LH e da testosterona em praticamente todos os homens e diminuição da secreção de LH e interrupção do ciclo menstrual de mulheres com dor crônica não relacionada ao câncer tratadas com morfina por via subaracnóidea. O efeito pareceu ser mais acentuado nos doentes tratados com opióides por via subaracnóidea do que naqueles que os utilizaram pela VO.

No presente estudo, o eixo hipotálamo-hipofisário-adrenal foi investigado com o teste da indução de hipoglicemia pela insulina. Não ocorreu diferença estatisticamente significativa entre os doentes dos três grupos quanto às concentrações séricas do pico de cortisol e basais do ACTH e do cortisol.

A concentração sérica do DHEAS é possível indicador da disfunção do eixo hipotálamo-hipofisário-adrenal. A redução da concentração sérica do DHEAS foi significativamente mais expressiva nos doentes tratados com morfina da presente casuística. A deficiência de DHEAS pode acompanhar-se de fadiga, depressão e disfunção sexual e é sintomática em doentes que utilizam morfina cronicamente pelas vias VO ou TD para controlar a dor não-relacionada ao câncer (Daniell, 2006). Daniell (2002; 2008) demonstrou que o uso contínuo de opióides por VO causou hipogonadismo e redução das concentrações séricas de DHEAS. Entretanto, ainda não há recomendação para investigar-se rotineiramente nos doentes assintomáticos (Chou *et al.*, 2009). A reposição do DHEAS associa-se à redução da dor e à melhora do desgaste físico de doentes com síndrome da fadiga crônica (Dessein *et al.*, 2000). Nasrallah e Arafah (2003) demonstraram que o teste de administração de 1 µg de corticotrofina e hipoglicemia induzida pela insulina não evidenciaram concentrações séricas normais de DHEAS em doentes com adenoma hipofisário, ou seja, não se manifesta em casos de insuficiência adrenal de origem central, mas que pode ocorrer redução da concentração sérica deste hormônio em doentes com eixo adrenal normal, o que é evidenciado com as respostas a estes estímulos.

A hipoglicemia insulínica é considerada o “padrão ouro” para a avaliação da reserva dos eixos corticotrófico e somatotrófico. No presente trabalho foi observado pico do cortisol menor que 18 µg/dl em 50% dos doentes do “grupo oral”, em 33,3% dos do “grupo espinal” e em 22,2% dos do “grupo controle”. Foi encontrada concentração sérica do cortisol basal às

8h abaixo de 5 µg/dl em 22,2% dos doentes do “grupo oral”, em 33,3% dos do “grupo espinal” e em 16,7% dos do “grupo controle”. Não houve diferença estatisticamente significativa relacionada aos dois parâmetros entre os três grupos. Porém é possível inferir-se que a dor crônica, por si só pode modular este eixo sem relacionar-se com os tratamentos específicos. Nos doentes em que há concentrações séricas basais de cortisol abaixo de 5 µg/dl deve-se realizar o teste de estímulo; havendo hipocortisolemia basal sem resposta adequada à hipoglicemia ou ao teste da corticotrofina, os doentes devem ser advertidos sobre a possibilidade de ocorrência de insuficiência adrenal em casos de estresse e ser tratados com hidrocortisona caso ocorra hipotensão arterial, fadiga, artralgia ou hiponatremia sem outras razões clínicas. Foram observadas, respectivamente, baixas concentrações urinárias de cortisol e resposta sérica inapropriada da elevação do cortisol durante a hipoglicemia induzida pela insulina, em 20 e 15% dos doentes de Abs *et al.* (2000) em que insuficiência adrenal primária, bem como o uso de corticosteróides administrados pelas via oral ou sistemicamente haviam sido excluídas.

O IGF-I, mediador da ação do hormônio do crescimento, pode ser indicador das modificações da deficiência de GH observadas na composição corpórea e nas variáveis metabólicas, que por sua vez podem comprometer a qualidade e expectativa de vida dos indivíduos (Nilsson *et al.*, 2007). No presente estudo, não se constatou diferença estatisticamente significativa entre os doentes dos três grupos quanto à concentração do IGF-I (DP) sérico basal e às respostas do GH frente à hipoglicemia induzida. Notou-se entretanto, alta prevalência de doentes com concentrações séricas de IGF-I

abaixo de -2 DP em todos os doentes com dor crônica. Tal como ocorreu em 42% dos doentes do “grupo oral”. Este achado equivale ao que ocorre com doentes com diagnóstico de síndrome fibromiálgica (Staud, 2007; Paiva *et al.*, 2002; Leal-Cerro *et al.*, 1999), condição em que haveria elevado tono da atividade da somatostatina que parcialmente bloquearia a liberação de GH pela hipófise, fenômeno que pode ser reversível com a administração de piridostigmina. É possível haver baixa concentração sérica de IGF-I em indivíduos sem doenças ou em situações que envolvam subnutrição. Não raramente, há deficiência de GH em adultos com concentrações séricas normais de IGF-I (Nilsson *et al.*, 2007). Aproximadamente 15% dos pacientes de Abs *et al.* (2000) preencheram os critérios de síndrome de deficiência de GH em adultos e apresentaram aumento inadequado dos níveis de GH durante a hipoglicemia induzida. Considerando-se que a maioria dos doentes com dor crônica frequentemente apresenta anormalidades associadas, não foi possível determinar-se o quanto a deficiência de GH poderia influenciar negativamente a qualidade de vida dos doentes ou prever se a terapia de reposição com GH poderia reverter as queixas.

A avaliação do eixo hipotálamo-hipofisário-tireoideano dos doentes incluídos no presente estudo revelaram que concentrações séricas basais dos hormônios tireoideanos foram normais, a despeito da resposta insuficiente do TSH ao estímulo com TRH observado em 31,6% e em 33,3% dos doentes dos grupos “espinal” e “oral”, respectivamente, achado que foi significativamente diferente do “grupo controle”, que apresentaram resposta

normal. Este padrão hormonal pode resultar do bloqueio central parcial decorrente da administração de morfina mas, ainda de modo insuficiente para cause hipotiroxinemia. É possível, portanto, que a morfina causa hipotireoidismo subclínico central em alguns doentes. Consideram-se como elevadas às concentrações séricas de TSH entre 4,5 e 10 $\mu\text{U/l}$. Nenhum doente apresentou concentração de TSH sérico acima de 10 $\mu\text{U/l}$, para caracterizar a ocorrência de hipotireoidismo e apenas um doente do “grupo oral” apresentou concentração sérica de TSH abaixo de 0,4 $\mu\text{U/l}$.

Quatro doentes da presente casuística apresentaram concentrações séricas de PRL superiores a 15 ng/ml, achado que não caracterizou ocorrência de prolactinoma. Este efeito pode decorrer da administração da morfina. Morley (1981) demonstrou que a injeção de morfina provocou estimulação aguda da liberação de PRL. Abs *et al.* (2000) não observaram alteração da secreção de PRL após a administração subaracnóidea de morfina. Recentemente, Gutstein e Akil (2008) observaram que a administração de opióides agonistas do receptor μ , como a morfina, a metadona e a fentanila elevam a concentração da PRL no plasma e alteram o ciclo menstrual das mulheres assim como as concentrações de LH e de testosterona nos homens. Entretanto, no presente estudo, o hipogonadismo não pode ser explicado pela hiperprolactinemia, pois as medianas das concentrações séricas de PRL foram de 5,4 ng/ml nos doentes do “grupo controle”, de 5,7 ng/ml nos do “grupo espinal” e de 3,8 ng/ml nos do “grupo oral” .

Poucas diferenças foram encontradas nos doentes tratados e não tratados com opióides em relação à composição corpórea e às variáveis metabólicas. Entretanto, nos doentes tratados com opióides há tendência de armazenamento de tecido adiposo, aumento de lipoproteínas de baixa densidade ou *low density lipoproteins* (LDL-colesterol) e diminuição das taxas de lipoproteínas de alta densidade ou *high density lipoproteins* (HDL-colesterol). Estes achados talvez possam ser explicados pelo imobilismo em alguns doentes e pela deficiência de GH em outros (Abs *et al.*, 2000). O hipogonadismo de qualquer origem, tanto em homens quanto em mulheres, pode induzir alterações fisiológicas além da função sexual como, depressão, osteoporose de predomínio lombar e redução do limiar de dor (Rosen, 2008). O mesmo ocorre em casos de hipercortisolemia, deficiência do GH, hiperparatireoidismo, deficiência de vitamina D e *diabetes mellitus* (Rosen, 2008).

As concentrações séricas do colesterol total foram significativamente maiores nos doentes do “grupo oral” em relação às dos do “grupo controle” do presente estudo. As concentrações séricas do PCR sérico ultrasensível foram mais elevadas nos doentes dos grupos “espinal” e “oral”. Não se pode concluir que tais achados aumentem o risco cardiovascular nos usuários de morfina, pois às concentrações séricas, dos triglicérides, Lpa, glicemia, HOMA-IR, fibrinogênio e das frações do colesterol, não foram estatisticamente diferentes entre os doentes dos três grupos. O fato de mais doentes usuários de morfina apresentarem concentrações do PCR mais elevadas, poderia relacionar-se à mais elevada prevalência de casos de

síndrome pós-laminectomia nos doentes do “grupo espinal” (63,2%). Nesta situação podem ocorrer inflamação tecidual. A ocorrência de casos de síndrome dolorosa miofascial foi maior no “grupo controle”, condição em que sabidamente não há atividade inflamatória marcante.

Ocorreu hiperfibrinogenia (> 400 mg/dl) em 57,89% dos doentes do “grupo espinal”, número que não foi estatisticamente diferente do “grupo controle” (29,4%). Houve também alta prevalência de hipertrigliceridemia e elevação sanguínea da Lpa nos doentes dos três grupos, em realação à população normal com os mesmos IMC, idade, sexo e cor. As taxas metabólicas desfavoráveis, observadas nos doentes com dor crônica podem ser relacionadas aos mesmos fatores que justificam o peso mais elevado observado nos mesmos doentes. Houve correlação positiva entre as concentrações séricas de LDL colesterol nos doentes do “grupo espinal” e as doses acumuladas de morfina ($r=0,50$ e $p=0,028$). É razoável sugerir-se que em doentes com alto risco cardiovascular, a morfina por via espinal deva ser administrada com vigilância.

Os doentes com dor crônica muitas vezes imobilizam-se prolongadamente. O repouso pode reduzir a densidade mineral óssea, fenômeno que pode agravar-se devido à deficiência dos hormônios sexuais e do GH (Abs *et al.*, 2000). No presente estudo, verificou-se que as concentrações séricas dos marcadores do metabolismo ósseo e as anormalidades densitométricas ósseas e da composição corporal foram similares estatisticamente entre os doentes dos três grupos.

A osteopenia e a osteoporose são causa importante de risco de fratura durante a execução de movimentos. Osteoporose é doença sistêmica caracterizada como densidade mineral óssea reduzida e deterioração da microarquitetura dos ossos, do que resulta predisposição para a ocorrência de fraturas após traumatismos mínimos. O método de densitometria óssea não distingue a perda de massa óssea decorrente da osteoporose da perda da massa óssea observada quando há osteomalácia, ou seja, a especificidade do método é menor nestas circunstâncias (Meirelles, 1999). Observou-se redução da DMO do corpo inteiro nos doentes do sexo masculino pertencentes ao “grupo espinal” da presente casuística. Esta variável, entretanto, não apresenta sensibilidade precisa quanto à avaliação da perda óssea tem como alvos a região femoral, lombar e diáfise do rádio. Vários marcadores do metabolismo ósseo foram mensurados para a realização do presente estudo. Entretanto, não se evidenciaram diferenças estatisticamente significativas quanto às variáveis de 25-OH-Vitamina D3, P1NP, osteocalcina, CTX, cálcio total, cálcio iônico, fósforo, fosfatase alcalina e PTH nos doentes dos três grupos. O IGF-I poderia exercer efeito protetor nos doentes do “grupo espinal”, uma vez que apresentou correlação positiva com a DMO do corpo inteiro. A deficiência de GH nos adultos pode causar perda óssea que melhora após o tratamento prolongado com GH (Nilsson *et al.*, 2007). Entretanto, não se evidenciou a massa óssea melhor nos doentes do “grupo espinal”. O hipogonadismo crônico pode ser causa importante de osteoporose. A administração prolongada de opióides inibe a liberação de gonadotrofinas inclusive nas mulheres jovens; estas podem

tornar-se menopausadas devido ao tratamento com morfina. Nos homens, ocorre redução das concentrações de testosterona e consequentemente pode-se instalar fraqueza muscular e fadiga, que também contribuem para aumentar o risco de fraturas, independentemente da redução da densidade mineral óssea decorrente do hipogonadismo (Daniell, 2002).

Os opióides podem também contribuir para a redução da densidade mineral óssea e aumentar o risco da ocorrência de fratura ao interferirem diretamente na formação óssea. Foi demonstrado que há receptores opióides nos osteoblastos, que doses de opióides pequenas inibem o crescimento de tecidos de osteoblastos humanos nos meios de cultura, que esta inibição pode ser provocada por antagonistas opióides, que há redução das concentrações séricas de osteocalcina em indivíduos viciados em heroína e que há inibição da produção de osteocalcina pelos opióides (Rico *et al.*, 1990; Elhassan *et al.*, 1998; Perez-Castrillon *et al.*, 2000). Estas podem ser explicações racionais para o achado de a DMO do corpo inteiro ser crítica nos doentes do presente estudo tratados com morfina, uma vez que não houve correlação entre a massa óssea e as concentrações séricas dos hormônios sexuais na amostra.

A ocorrência da deficiência de vitamina D não foi estatisticamente diferente entre os doentes dos grupos “controle” (93,7%), “espinal” (68,7%) ou “oral” (77,8%). A prevalência elevada desta deficiência é particularmente crítica nos doentes susceptíveis ao desenvolvimento de perda óssea por outros motivos. Pode ter como causa a baixa exposição ao sol e o uso de

fármacos analgésicos que aceleram o catabolismo hepático da vitamina D3 (Bringinghurst *et al.*, 2005; Holick, 2007; Turner *et al.*, 2008).

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os doentes dos três grupos do presente estudo quanto ao uso de antidepressivos, anti-inflamatórios não-hormonais, anticonvulsivantes ou neurolépticos, o que reduz a possibilidade de ter havido influência marcante da ação destas drogas no metabolismo da vitamina D e na evidência de hiperprolactinemia. A mais frequente utilização de relaxante muscular HC pelos doentes do “grupo controle” pareceu não ter influenciado os resultados, pois não foram descritas alterações metabólicas ou hormonais relevantes nos usuários dos fármacos que compõe tal produto.

Os estudos epidemiológicos revelaram que há pouca consistência quanto à melhora da qualidade de vida de doentes com dor crônica tratados com morfina. Thimineur *et al.* (2004), observaram que os resultados quanto à redução da intensidade da dor, do retorno ao trabalho e da condição funcional dos doentes com dor crônica não-relacionada ao câncer tratados durante 36 meses com opióides foram modestos. Rauck *et al.* (2007) que avaliaram qualidade de vida e limitações para o trabalho de estudo multicêntrico envolveu doentes tratados com morfina ou oxicodona de longa duração por VO com lombalgia, e concluíram que estes agentes proporcionaram significativa melhora dos componentes físicos e mentais do SF-12. Allan *et al.* (2005), avaliaram doentes com lombalgia e limitações para o trabalho tratados com fentanila TD ou morfina de liberação

prolongada, e concluíram que os resultados determinados pelo SF-36 foram semelhantes. Lara (2006) avaliou prospectivamente 80 doentes com dor crônica não oncológica rebelde ao tratamento farmacológico, medicina física, reabilitação e psicoterapia com duração média de 46,7 meses, submetidos à infusão prolongada de opióides por via intratecal; observou que ocorreu melhora significativa da qualidade de vida de acordo com o questionário SF-36 e TOPS, exceto quanto às dimensões que avaliaram a capacidade objetiva para o trabalho, como o auxílio doença e outros benefícios. No presente estudo, não se evidenciaram diferenças estatisticamente significativas quanto ao resultado do tratamento, o que sugere que o método terapêutico da dor não influenciou diferencialmente a qualidade de vida dos doentes. A correlação positiva e estatisticamente significativa encontrada nos doentes dos “grupo espinal” entre a testosterona (total e livre) e as medidas de dor sugere que o hipogonadismo tenha exercido influência direta no processo algico. A maior excreção urinária de cortisol em 24 horas nos doentes do “grupo oral” pode significar que estes tenham se exposto à ação dos glicocorticóides endógenos, o que, por sua vez, poderia contribuir para a redução da DMO do corpo inteiro (osteoporose) e para o hipogonadismo.

Entretanto, são necessários mais estudos que avaliem o resultado do tratamento destas insuficiências hormonais em usuários de opióides. Sugerimos que doentes com dor crônica não relacionada ao câncer em tratamento farmacológico prolongado com morfina pelas vias espinal ou oral sejam avaliados quanto à massa óssea e que sejam dosadas suas concentrações sanguíneas de testosterona e de estradiol nos homens, de

estradiol nas mulheres e de LH, FSH, prolactina, IGF-I, cortisol, DHEAS, T4 livre, TSH, colesterol, triglicérides, Lpa, PCR ultrasensível, fibrinogênio e 25-OH-Vitamina D3 em ambos os sexos, anualmente. O encontro de hipopituitarismo secundário sintomático em doentes tratados com morfina não deve excluir as investigações habituais do hipopituitarismo, especialmente com a utilização de exames de imagem da sela turca.

Os resultados da presente pesquisa sugerem que as reposições hormonais devam ser individualizadas. O hipogonadismo dos doentes previamente eugonádicos medicados com morfina devem ser tratados, especialmente nos casos osteopênicos ou quando esta deficiência hormonal limita a qualidade de vida. Nos doentes em que às concentrações séricas do cortisol basal e estimulado são baixas, as respostas do TSH após o estímulo com TRH (possível hipotireoidismo central subclínico) são deficientes ou em que as concentrações séricas de IGF-I são baixas, pode-se realizar o acompanhamento sem tratamento. Estes padrões hormonais podem, entretanto amplificar as anormalidades do sono, a retenção hídrica, a fadiga e a dor.

8 CONCLUSÕES

O presente estudo revelou que em doentes com dor crônica não decorrente de doença oncológica:

1. Identificou-se comprometimento significativo da libido dos doentes de ambos os sexos e fogachos e disfunção do ciclo menstrual nas mulheres tratadas com morfina pelas vias VO ou espinal.
2. Houve maior número de homens com queixa de comprometimento da potência sexual tratados com morfina administrada pela VO do que nos tratados com infusão intraespinal ou nos não usuários desta droga.
3. As concentrações séricas de testosterona total foram inferiores nos doentes do sexo masculino tratados com morfina.
4. A concentração sérica de testosterona livre foi menor nos doentes do sexo masculino tratados com morfina por VO do que nos não usuários desta droga.
5. A concentração sérica do estradiol foi menor nos doentes do sexo masculino tratados com morfina por via espinal que nos não usuários desta droga.
6. As concentrações séricas do DHEAS foram inferiores nos usuários de morfina.
7. Ocorreu hiporresponsividade sérica do TSH após o estímulo com TRH nos doentes tratados com morfina.

-
8. A concentração sérica do PCR ultrasensível foi mais elevada nos doentes tratados com morfina.
 9. Mais doentes tratados com morfina por VO apresentaram concentração sérica de colesterol total elevada.
 10. A densidade mineral óssea do corpo inteiro foi menor nos doentes do sexo masculino tratados com infusão intraespinal de morfina do que com morfina por VO ou nos não usuários da droga.
 11. A osteopenia foi mais frequente nos doentes do sexo masculino tratados com infusão intraespinal do que nos não usuários de morfina.
 12. Houve predominância de osteoporose nos doentes do sexo masculino tratados com morfina pela VO em relação aos não usuários da droga.
 13. As concentrações séricas de triglicérides e de Lp(a) foram elevadas e as de 25-OH-Vitamina D3 baixas nos doentes com dor usuários ou não de morfina.
 14. A intensidade da dor foi maior nos doentes tratados com morfina.
 15. Houve correlação positiva entre a dosagem de cortisol urinário de 24 horas e a intensidade da dor nos doentes do grupo oral.
 16. Houve correlação negativa entre a duração da dor e a dose acumulada de morfina e entre a dosagem da testosterona total e livre com a intensidade da dor nos doentes tratados com infusão intraespinal de morfina.

17. Não houve correlação entre os valores da DMO e as concentrações séricas dos hormônios sexuais, entre as idades dos homens e o resultado da DMO, entre a intensidade da dor e as medidas da densitometria óssea e entre a dosagem de cortisol urinário de 24 horas e a intensidade da dor nos não usuários de morfina.
18. A qualidade de vida avaliada pelo inventário TOPS foi semelhante nos os doentes tratados ou não com morfina.
19. Não ocorreu diferença estatisticamente significativa quanto aos valores da concentração do SHBG sérico, concentração sérica baixa de testosterona livre ou estradiol nos doentes do sexo masculino, concentração sérica do estradiol nos doentes do sexo feminino, concentração do LH e do FSH basais e estimuladas pelo teste combinado, concentrações séricas do ACTH, do cortisol basal, do seu pico induzido pela hipoglicemia e da sua excreção urinária, concentrações séricas do IGF-I, pico sérico médio do GH durante o teste combinado, concentrações séricas basais da PRL, T3, T4, T4 livre, TSH basal, colesterol total, LDL, HDL, triglicérides, fibrinogênio, Lp(a), glicemia, resistência à insulina, insulinemia, concentrações circulantes do fibrinogênio, osteopenia em doentes do sexo feminino, distribuição da gordura, músculos, água e ossos entre os doentes tratados com ou sem morfina.

9 REFERÊNCIAS

Abs R, Verhelst J, Maeyaert J, Van Buyten JP, Opsomer F, Adriaensen H, Verlooy J, Van Havenbergh T, Smet M, Van Acker K. Endocrine consequences of long-term intrathecal administration of opioids. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2000; 85: 2215-22.

Allan L, Richarz U, Simpson K, Slappendel R. Transdermal fentanyl versus sustained release oral morphine in strong opioid naive patients with chronic low back pain. *Spine.* 2005; 30: 2484-90.

Aloisi AM, Bonifazi M. Sex hormones, central nervous system and pain. *Hormon Behav.* 2006;50:1–7.

Anderson VC, Burchiel KJ. A prospective study of long-term intrathecal morphine in the management of chronic nonmalignant pain. *Neurosurgery.* 1999; 44:289-301.

Aubrun F, Bunge D, Langeron O, Saillant G, Coriat P, Riou B. Postoperative morphine consumption in the elderly patient. *Anesthesiology.* 2003; 99:160-5

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

Azizi F, Vagenakis A, Longcope C. Decreased serum testosterone concentration in male heroin and methadone addicts. *Steroids.* 1973; 22: 467-72.

Baker L, Ratka A. Sex-specific differences in levels of morphine, morphine-3-glucoronide, and morphine analgesia in rats. *Pain.* 2002; 95: 65-74.

Barros GAM, Ferris FD. Analgésicos opióides sistêmicos. In: Neto OA, Costa CMC, Siqueira JTT, Teixeira MJ, editores. *Dor: princípios e prática*. Porto Alegre: Editora Artmed; 2009. p. 1074-83.

Belverud S, Mogilner A, Schulder M. Intrathecal pumps. *Neurotherapeutics*. 2008; 5: 114-22.

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 TL. Evidence-based review of the literature of intrathecal delivery of pain medication. *J Pain Symptom Manage*. 2000; 20: S12-S36.

Benyamin R, Trescot AM, Datta S, Buenaventura R, Adlaka R, Sehgal N, Glaser SE, Vallejo R. Opioid complications and side effects. *Pain Physician*. 2008; 11: S105-S120.

Berde C, Nurko S. Opioid side effects-mechanism-based therapy. *N Engl J Med*. 2008; 358: 2400-2.

Bernards CM. Epidural and intrathecal opioids: which drugs should we choose and how should they be used? Refresher Course. *Am Soc Anesthesiol*. 1999; 27: 13-30.

Bringhurst RF, Bemay MB, Krune SM, Kronenberg HM. Bone and mineral metabolism in health and disease. In: Kasper DL, *et al.* editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16th Ed. New York: McGraw-Hill; 2005. p.2238-2249.

Brennan TJ. Acute Pain Management. In: *Annual Meeting Refresher Course Lectures*. Florida: American Society of Anesthesiologists; 2002. p1-7.

Brito CMM. *Perfil de risco de perda óssea em pacientes hemiplégicos*. [Tese Doutorado]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - FMUSP. 2009. 77p.

Carr DB, Cousins MJ. Spinal route of analgesia-opioids and future options. In: Cousins MJ, Bridenbaugh PO, editors. *Neural blockade in clinical anesthesia and management of pain*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998. p. 915-83.

Ceccarelli I, Scaramuzzino A, Massafra C, Aloisi AM. The behavioral and neuronal effects induced by repetitive nociceptive stimulation are affected by gonadal hormones in male rats. *Pain*. 2003; 104: 35-47.

Cepeda MS, Vargas L, Ortega G, Sanchez MA, Carr DB. Comparative analgesic efficacy of patient-controlled analgesia with ketorolac versus morphine after elective intraabdominal operations. *Anesth Analg*. 1995; 80: 1150-3.

Cerda SE, Eisenach JC. Intrathecal and epidural opioids. *Sem Anesth*. 1997; 16(2):92-104.

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

Chaney MA. Side effects of intrathecal and epidural opioids. *Can J Anaesth*. 1995; 42: 891-903.

Chou R. Clinical guidelines from the american pain society and the american academy of pain medicine on the use of chronic opioid therapy in chronic noncancer pain. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*. 2009; 119: 7-8.

Chou R, Fanciullo GJ, Fine PG, Adler JA, Ballantyne JC, Davies P, Donovan MI, Fishbain DA, Foley KM, Fudin J, Gilson AM, Kelter A, Mauskop A, O'Connor PG, Passik SD, Pasternak GW, Portenoy RK, Rich BA, Roberts RG, Todd KH, Miaskowski C. Opioid treatment guidelines. Clinical guidelines for the use of chronic opioid therapy in chronic noncancer pain. *J Pain*. 2009; 10: 113-30.

Ciconelli 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. 145p.

Claiborne J, Nag S, Mokha SS. Activation of opioid receptor like-1 receptor in the spinal cord produces sex-specific antinociception in the rat: estrogen attenuates antinociception in the female, whereas testosterone is required for the expression of antinociception in the male. *J Neurosci*. 2006; 26: 13048-53.

Costa CMC. Dor neuropática. In: Neto OA, Costa CMC, Siqueira JTT, Teixeira MJ, editores. *Dor: Princípios e prática*. Porto Alegre: Editora Artmed; 2009. p. 495-509.

Costa Neto PLO. *Estatística*. São Paulo: Edgard Blücher, 1977. 264p.

Cousins MJ. Acute and postoperative pain. In: Wall PD, Melzack R, editors. *Textbook of Pain*, Ed 3. London: Churchill Livingstone; 1994. p. 357-86.

Craft RM. Sex differences in opioide analgesia: from mouse to man. *Clin J Pain*. 2003; 19: 175-86.

Craft RM, Mogil JS, Aloisi AM. Sex differences in pain and analgesia: the role of gonadal hormones. *Eur J Pain*. 2004; 8: 397-411.

Craft RM. Modulation of pain by estrogens. *Pain*. 2007; 132: S3-S12.

Craft RM, Ulibarri C, Leidl MD, Summer JE. Dose and time-dependent estradiol modulation of morphine antinociception in adult female rats. *Eur J Pain*. 2008; 12: 472-9.

Dahan A, Kest B, Waxman AR, Sarton E. Sex-specific responses to opiates: animal and human studies. *Anesth Analg*. 2008; 107:83-95.

Daniell HW. Hypogonadism in men consuming sustained-action oral opioids. *J Pain*. 2002; 3: 377-84.

Daniell HW. DHEAS deficiency during consumption of sustained-action prescribed opioids: evidence for opioid-induced inhibition of adrenal androgen production. *J Pain*. 2006; 7: 901-7.

Daniell HW. Opioid endocrinopathy in women consuming prescribed sustained-action opioids for control of nonmalignant pain. *J Pain*. 2008; 9: 28-36.

Dessein PH, Shipton EA, Stanwix AE, Joffe BI. Neuroendocrine deficiency-mediated development and persistence of pain in fibromialgia: a promising paradigm? *Pain*. 2000; 86: 213-15.

Dickenson AH, Suzuki R. Function and dysfunction of opioid receptors in the spinal cord. In: Kalso E, McQuay HJ, Weisenfeld-Hallin Z, editors. *Progress in pain research and management*. Chapter 2; Vol 14. Seattle: IASP Press; 1999. p. 1-96.

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

Dougherty PM, Staats PS. Intrathecal drug therapy for chronic pain. From basic science to clinical practice. *Anesthesiology*. 1999; 91: 1891-1918.

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

Edwards TW, Asdourian CP. Systemic Pharmacologic Approaches. In: Warfield CA, editor. *Principles and Practice of Pain Management*. New York: McGraw-Hill; 1993. p. 349-61.

Eisenach JC. Epidural and spinal opioids. Refresher Course. *Am Soc Anesthesiol*. 1993; 21: 65-79.

Elhassan AM, Lindgren JU, Hultenby K. Methionine-enkephalin in bone and joint tissues. *J Bone Mineral Res*. 1998; 13:88-95.

Fillingim RB, Gear RW. Sex differences in opioid analgesia: clinical and experimental findings. *Eur J Pain*. 2004; 8: 413-25.

Finley MJ, Happel CM, Kaminsky DE, Rogers TJ. Opioid and nociceptin receptors regulate cytokine and cytokine receptor expression. *Cell Immunol*. 2008; 252: 146-54.

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

Fonoff ET. Mecanismo encefálico da dor. In Neto OA, Costa CMC, Siqueira JTT, Teixeira MJ, editores. *Dor: Princípios e prática*. Porto Alegre: Editora Artmed; 2009. p. 176-87.

Gallagher RM, Rosenthal LJ. Chronic pain and opiates: balancing pain control and risks in long-term opioid treatment. *Arch Phys Med Rehabil*. 2008; 89(S1): S77-82.

Garrison RL, Breeding PC. A metabolic basis for fibromyalgia and its related disorders: the possible role of resistance to thyroid hormone. *Med Hypotheses*. 2003; 63: 182-9.

Gerber HR. Intrathecal morphine for chronic benign pain. *Best Pract Res Clin Anaesth*. 2003; 17: 429-42.

Grond S, Radbruch L, Lehmann KA. Clinical pharmacokinetics of transdermal opioids. Focus on transdermal fentanyl. *Clin Pharmacokinet*. 2000; 38: 59-89.

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

Gutstein HB, Akil H. Opioids analgesics. In: Brunton L, Parker K, Blumenthal D, Buxton I, editors. *Goodman and Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics*. 10th ed. Chicago: McGraw-Hill; 2008. p. 349-71.

Haddox JD, Joranson D, Angarola RT. The use of opioids for the treatment of chronic pain. A consensus statement from the American Academy of Medicine and the American Pain Society. *Clin J Pain*. 1997; 13: 6-8.

Hall WD, Mattick RP. Clinical update: codeine maintenance in opioid dependence. *Lancet*. 2007; 370: 550-2.

Harbuz MS. Chronic inflammatory stress. *Baillière's Clin Endocrinol Metabol*. 1999; 13: 555-65.

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: 527-43.

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

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

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, Stearms 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: 540-63.

Heinrichs SC, De Souza EB. Corticotropin-releasing factor antagonists, binding-protein and receptors: implications for central nervous system disorders. *Baillière's Clin Endocrinol Metabolism.* 1999; 13: 541-54.

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

Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007; 357:266-81.

Houshyar H, Manalo S, Dallman MF. Time-dependent alterations in mRNA expression of brain neuropeptides regulating energy balance and hypothalamo-pituitary-adrenal activity after withdrawal from intermittent morphine treatment. *J Neurosci.* 2004; 24: 9414-24.

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

Ingram SL. *Cellular and molecular mechanisms of opioid action*. In: J Sandkuhler, B. Bromm and G.F. Gebhart, editors. *Progress in Brain Research*. Vol 129. Chap 35. Amsterdam, New York. Elsevier; 2000. p. 483-92.

International Association for the Study of Pain. Alternate routes for home opioid therapy. *Pain Clin Updates* (Online). 1993; 1(2). [citado Abr 2010]. Disponível em: <http://www.iasp-pain.org/AM/AMTemplate.cfm?Section=Home&CONTENTID=7586&TEMPLATE=/CM/ContentDisplay.cfm>

Jessop DS. Stimulatory and inhibitory regulators of hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis. *Baillière's Clin Endocrinol Metabol*. 1999; 13: 491-501.

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

Katz N, Mazer NA. The impact of opioids on the endocrine system. *Clin J Pain*. 2009; 25: 170-5.

Keltner NL, McAfee KM, Taylor CL. Mechanisms and treatments of SSRI-induced sexual dysfunction. *Perspect Psychiatr Care*. 2002; 38: 111-6.

Kennedy SH, Eisfeld BS, Dickens SE. Antidepressant-induced sexual dysfunction during treatment with moclobemide, paroxetine, sertraline, and venlafaxine. *J Clin Psychiatry*. 2000; 61: 276-81.

Kennedy SH, Rizvi S. Sexual dysfunction, depression, and the impact of antidepressants. *J Clin Psychopharm*. 2009; 29: 157-164.

Knight KH, Brand FM, Mchaourab AS, Veneziano G. Implantable intrathecal pumps for chronic pain: highlights and updates. *Croat Med J*. 2007; 48: 22-34.

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

Krause LH, Spiegel P. Utilização racional dos opióides em dor. In: Neto OA, Costa CMC, Siqueira JTT, Teixeira MJ, editores. *Dor: Princípios e prática.* Porto Alegre: Editora Artmed; 2009. p. 1084-1100.

Kuba T, Quinones-Jenab V. The role of female gonadal hormones in behavioral sex differences in persistent and chronic pain: clinical versus preclinical studies. *B Res Bull.* 2005; 66: 179-88.

Kumar K, Kelly M, Pirlot T. Continuous intrathecal morphine treatment for chronic pain of nonmalignant etiology: long-term benefits and efficacy. *Surg Neurol.* 2001; 55: 79-88.

Lara Júnior NA. *Infusão espinal de opióides para tratamento de dor crônica não decorrente de câncer.* [Tese Doutorado]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - FMUSP; 2006. 268p.

Lariviere WR, Melzack R. The role of corticotrophin-releasing factor in pain and analgesia. *Pain.* 2000; 84: 1-12.

Leal-Cerro A, Povedano J, Astorga R, Gonzalez M, Silva H, Garcia-Pesquera F, Casanueva FF, Dieguez C. The Growth hormone (GH)-releasing hormone - GH - Insulin-like growth factor-1 axis in patients with fibromyalgia syndrome. *J Clin Endocrinol Metabolism.* 1999; 84: 3378-81.

Levin J, Fox J. *Estatística para ciências humanas.* São Paulo: Prentice-Hall; 2004.

Malik SA, Kahan C, Jabbar A, Iqbal A. Heroin addict and sex hormones in males. *J Pak Med Assoc.* 1992; 42: 210-2.

Mansour A, Fox C, Akil H, Watson S. Opioid-receptor mRNA expression in the rat CNS: anatomical and functional implications. *Trends Neurosci.* 1995; 18: 22-29.

McBeth J, Chiu YH, Silman AJ, Ray D, Morriss R, Dickens C, Gupta A, Macfarlane GJ. Hypothalamic-pituitary-adrenal stress axis function and the relationship with chronic widespread pain and its antecedents. *Arth Res Ther.* 2005; 7:R992-R1000.

Meirelles ES. Diagnóstico por imagem na osteoporose. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 1999; 43: 423-27. Revisão.

Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. *Pain.* 1975; 1: 277-99.

Miller DB, O'Callaghan JP. Neuroendocrine aspects of the response to stress. *Metabolism.* 2002; 51: S1: 5-10.

Molitch ME. *Principles of Endocrinology*. Neuroendocrinology and the neuroendocrine system. Cecil Medicine. Lee Goldman, Dennis Ausiello, editors. 2007. Chapter 241; 23rd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007.p. 19103.

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; 2002. p. 225-33.

Montejo A, Llorca G, Izquierdo J. Incidence of sexual dysfunction associated with antidepressant agents: a prospective multicenter study of 1022 outpatients. *J Clin Psychiatry.* 2001; 62: 10-21.

Morley JE. The endocrinology of opiates and opioid peptides. *Metabolism.* 1981; 30: 95-209.

Nasrallah MP, Arafah BM. The value of dehydroepiandrosterone sulfate measurements in the assessment of adrenal function. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88: 5293-8.

Nilsson AG, Svensson J, Johannsson G. Management of growth hormone deficiency in adults. *Growth Hormone IGF Res.* 2007; 17: 441-62. Review.

Oliveira LF. *Genética da dor*. In: Neto OA, Costa CMC, Siqueira JTT, Teixeira MJ, editores. *Dor: princípios e prática*. Porto Alegre: Editora Artmed; 2009. p. 280-7.

Omoigui, S. *The pain drugs handbood*. St Louis: Mosby, 1995. 603p.

Paice JA, Penn RD, Ryan WG. Altered sexual function and decreased testosterone in patients receiving intraspinal opioids. *J Pain Symptom Manage.* 1994; 9: 126-31.

Paiva ES, Deodhar A, Jones KD, Bennett R. Impaired growth hormone secretion in fibromyalgia patients. Evidence for augmented hypothalamic somatostatin tone. *Arth Rheum.* 2002; 46: 1344-50.

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

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

Perez-Castrillon JL, Olmos JM, Gomes JJ. Expression of opioid receptors in osteoblasts-like MG-63 cells, and effects of different opioid agonists on alkaline phosphatase and osteocalcin secretion by these cells. *Neuroendocrinology.* 2000; 72: 187-94.

Phan PC, Are M, Burton AW. Neuraxial infusions. *Tech Reg Anesth Pain Manage*. 2005; 9: 152-60.

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

Prager JP. Neuraxial Medication Delivery. The Development and maturity of a concept for treating chronic pain of spinal origin. *Spine*. 2002; 27: 2593-2605.

Ragni G, Lauretis L, Bestetti O. Gonadal function in male heroin and methadone addicts. *Int J Androl*. 1988; 11:93-100.

Rainov NG, Heidecke V, Burkert W. Long-term intrathecal infusion of drug combinations for chronic back and leg pain. *J Pain Symp Manage*. 2001; 22: 862-71.

Ratka A. Effects of estradiol and testosterone on pharmacodynamics and pharmacokinetics of morphine in male rats. *J Idaho Acad Sci*. 1995; 31:11-24.

Rauck RL, Bookbinder SA, Bunker TR, Alftine CD. A randomized, open-label, multicenter trial comparing once-a day Avinza (morphine sulfate extended-release capsules) versus twice-a day OxyContin (oxycodone hydrochloride controlled release tablets) for the treatment of chronic, moderate to severe low back pain: Improved physical functioning in the ACTION trial. *J Opioid Manage*. 2007; 3: 35-43.

Reisine T, Pasternak G. Analgésicos e antagonistas opióides. In: Gillmam AF *et al.* editores. *Bases farmacológicas da terapêutica*. 9ª ed. New York: McGraw; 1996. p. 427-64.

Rico H, Costales C, Cabranes JA, Escudero M. Lower serum osteocalcin levels in pregnant drug users and their newborns at the time of delivery. *Obstet Gynecol.* 1990; 75: 998-1000.

Riedl M, Shuster S, Vulchanova L. Orfanina FQ/Nociceptin immunoreactive nerve fibers parallel those containing endogenous opioids in rat spinal cord. *Neuroreport.* 1996; 7: 1369-72.

Roberts LJ, Finch PM, Goucke CR, Price LM. Outcome of intrathecal opioids in chronic non-cancer pain. *Eur J Pain.* 2001; 5: 353-61.

Roberts LJ, Finch PM, Pullan PT, Bhagat CI, Price LM. Sex hormone suppression by intrathecal opioids: a prospective study. *Clin J Pain.* 2002; 18: 144-8.

Rogers W, 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: 44-54.

Rosen C. Principles of Endocrinology. Endocrine Diseases. In: Lee Goldman, Dennis Ausiello, editors. *Cecil Medicine*. Chapter 240; 23rd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008.p. 19103.

Roth A, Keren G, Gluck A, Braun S, Lanaiido S. Comparison of nalbuphine hydrochloride versus morphine sulfate for acute myocardial infarction with elevated pulmonary artery wedge pressure. *Am J Cardiol.* 1988; 62: 551-5.

Ruan X. Drug-related side effects of long-term intrathecal morphine therapy. *Pain Phys.* 2007;10:357-65.

Sakata RK. Opióides. In: Teixeira MJ, editores. *Dor: Manual para o clínico*. São Paulo: Editora Atheneu; 2006. p. 77-85.

Schug AS, Zech D, Grond S. Adverse effects of systemic opioid and analgesics. *Drug Safety*. 1992; 7: 200-13.

Schug SA. Intramuscular opioids – the slow extinction of a dinosaur! *Acute Pain*. 1999; 2: 56-58.

Semple TJ, Macintyre PE, Southall EG. Subcutaneous morphine. *Anesth Intens Care*. 1990; 18: 267-8.

Shaheen PE, Walsh D, Lasheen W, Davis MP, Lagman RL. Opioid equianalgesic tables: are they all equally dangerous? *J Pain Symptom Manage*. 2009; 38: 409-17.

Shang AB, Gan TJ. Optimizing postoperative pain management in the ambulatory patient. *Drugs*. 2003; 63: 855-67.

Shepherd JA, Lu Y, Wilson K, Fuerst T, Genant H, Hangartner T, Wilson C, Hans D, Leib E. Cross-calibration and minimum precision standards for dual-energy x-ray absorptiometry: The 2005 ISCD Official Positions. *J Clin Densitom*. 2006; 9: 31-6.

Siegel S, Castellan JN. The case of K independent samples. In: Siegel S, Castellan JrN, editors. *Nonparametric statistics for the behavioral sciences*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 1988.p.191-223.

Smith HS, Deer TR, Staats PS, Singh V, Sehgal N, Cordner H. Intrathecal drug delivery. *Pain Physician*. 2008; 11: S89-S104.

Smith HS. Combination opioid analgesics. *Pain Physician*. 2008a; 11: 201-14.

Smith HS. Peripherally acting opioids. *Pain Physician*. 2008b; 11: S121-S132.

Smith YR, Stohler CS, Nichols TE, Bueller JA, Koeppe RA, Zubieta JK. Pronociceptive and antinociceptive effects of estradiol through endogenous opióide neurotransmission in women. *J Neurosci*. 2006; 26: 5777-85.

South SM, Wright AWE, Lau M, Mather LE, Smith MT. Sex related differences in antinociception and tolerance development following chronic intravenous infusion of morphine in the rat: modulatory role of testosterone via morphine clearance. *J Pharmacol Exp Ther*. 2001; 297: 446-57.

Staud R. Future perspectives: pathogenesis of chronic muscle pain. *Best Practice Res Clin Rheumatol*. 2007; 21: 581-96.

Stein C, Hassan AHS, Przewlocki R, Gramsch C, Peter K, Herz A. Opioids from immunocytes interacts with receptors on sensory nerves to inhibit nociception in inflammation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1990;87:5935-9.

Stein C, Hassan AHS, Lehrberger K, Giefing J, Yassouridis A. Local analgesic effect of endogenous opioid peptides. *Lancet*. 1993;342: 321-4.

Stein C. The control of pain in peripheral tissue by opioids. *N Engl J Med*. 1995;332:1685-90.

Stoffel EC, Ulibarri CM, Craft RM. Gonadal steroid hormone modulation of nociception, morphine antinociception and reproductive indices in male and female rats. *Pain*. 2003;103:285-302.

Stoffel EC, Ulibarri CM, Folk JE, Rice KC, Craft RM. Gonadal hormone modulation of mu, kappa e delta opioid antinociception in male and female rats. *J Pain*. 2005;6:261-74.

Striebel HW. Patient-controlled intranasal analgesia: a method noninvasive postoperative pain management. *Anesth Analg*. 1996;83:548-51.

Teixeira MJ, Biela L, Teixeira WGJ, Andrade DCA-Tratamento farmacológico da dor músculo-esquelética. *Rev Med (São Paulo)*. 2001; 80:179-244.

Teixeira MJ. Analgésicos opióides. In: Teixeira MJ, editor. *Dor: Contexto multidisciplinar*. Curitiba: Editora Maio; 2003. p.599-612.

Teixeira MJ, Teixeira WGJ. Opióides no tratamento da dor não relacionada ao câncer. In: Teixeira MJ, Yeng LT, Kaziyama HHS, editores. *Dor: Síndrome dolorosa miofascial e dor músculo-esquelética*. São Paulo: Editora Roca; 2006. p.437-58.

Teixeira MJ, Kraychete D, Guimarães C, Carvalho MG. Epidemiologia clínica da dor. In: Teixeira MJ, editor. *Dor: Manual para o clínico*. São Paulo: Editora Atheneu; 2007. p.1-8.

Teixeira MJ. Fisiopatologia da dor. In Neto OA, Costa CMC, Siqueira JTT, Teixeira MJ, editores. *Dor: Princípios e prática*. Porto Alegre: Editora Artmed; 2009. p.145-75.

Thimineur MA, Kravitz E, Vodapally MS. Intrathecal opioid treatment for chronic non-malignant pain: a 3-year prospective study. *Pain*. 2004;109: 242-9.

Thomas J, Karver S, Cooney GA, Chamberlain BH, Watt CK, Slatkin NE, Stambler N, Kremer AB, Israel RJ. Methylnaltrexone for opioid-induced constipation in advanced illness. *N Engl J Med* 2008;358:2332-43.

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;106:3-8.

Toda N, Kishioka S, Hatano Y, Toda H. Modulation of opioid actions by nitric oxide signaling. *Anesthesiology*. 2009;110:166-81.

Toombs JD, Follett KA, Rosenquist RW, Benton LM. Intrathecal catheter tip inflammatory mass: a failure of clonidine to protect. *Anesthesiology*. 2005;102:687-90.

Trescot AM, Datta S, Lee M, Hans Hansen H. Opioid pharmacology. *Pain Physician*. 2008a;11:S133-S153.

Trescot AM, Helm S, Hansen H, Benyamin R, Glaser SE, Adlaka R, Patel S, Manchikanti L. Opioids in the management of chronic non-cancer pain: an update of american society of the interventional pain physicians' (ASIPP) guidelines. *Pain Physician*. 2008b;11:S5-S62.

Turner MK, Hooten WM, Schmidt JE, Kerkvliet JL, Townsend CO, Bruce, BK. Prevalence and clinical correlates of vitamin D inadequacy among patients with chronic pain. *Pain Med*. 2008; 9: 979-84.

Tutak U, Doleys D. Intrathecal infusion systems for treatment of chronic low back and leg pain of noncancer origin. *S Med J*. 1996;89:295-300.

Twycross RG. *Pain relief in advanced cancer*. Edinburgh; New York: Churchill Livingstone; 1994. 577p.

Valle LBS, Teixeira MJ, Cavalcante VO. *Drogas de ação analgésica por via espinhal: aspectos farmacológicos*. *Rev Dor –Pesquisa Clínica Terapêutica*. 2001;3:83-8.

Vanhorebeek I, Berghe Van den. The neuroendocrine response to critical illness is a dynamic process. *Crit Care Clin*. 2006;22:1-15.

Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metabolism*. 1999;84:3666-72.

Wallace M, Yaksh T. Long-term spinal analgesic delivery: a review of the preclinical and clinical literature. *Reg Anesth Pain Med*. 2000;25:117-57.

Werneke U, Northey S, Bhugra D. Antidepressants and sexual dysfunction. *Acta Psychiatr Scand*. 2006;114:384-97.

Williams VSL, Baldwin DS, Hogue SL, Fehnel SE, Hollis KA, Edin HM. Estimating the prevalence and impact of antidepressant-induced sexual dysfunction in 2 european countries: a cross-sectional patient survey. *J Clin Psychiatry*. 2006;67:204-10.

Wójcik-Gładysz A, Nowak KW, Pierzchała-Koziec K, Wańkowska M, Misztal T, Polkowska J, Nowak M, Kaczmarek P, Górski T, Szczepankiewicz D, Zubel J. Aspects of central and peripheral regulation of reproduction in mammals. *Reproductive Biol*. 2006;(S6);1:89-103.

Yaksh TL, Rudy TA. Analgesia mediated by a direct spinal action of narcotics. *Science*. 1976;192:1357-8.

Yaksh TL, Malkmus SA. Animal models of intrathecal and epidural drug delivery. In: Yaksh TL, editor. *Spinal drug delivery*. Amsterdam: Elsevier; 1999. p.317-44.

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;3:300-12.

Yaksh TL, Horais KA, Tozier NA, Allen JW, Rahbun M, Rossi SS *et al*. Chronically infused intrathecal morphine in dogs. *Anesthesiology*. 2003; 99:174-87.

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;82:1225-42.

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;60:1145-53.

ANEXOS

Anexo A: CAPPesq: 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 25.03.09, **APROVOU** documentos abaixo mencionados referente ao Protocolo de Pesquisa nº **0911/06**, intitulado: "**Impacto neuroendócrino da utilização de opióides no tratamento da dor**", apresentado pelo Departamento de Neurologia.

✓ Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Pesquisador(a) Responsável: **Dr. Manoel Jacobsen Teixeira**

CAPPesq, 25 de março de 2009.

PROF. DR. EDUARDO MASSAD
Presidente da Comissão de Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa

**Anexo B: Ficha de atendimento clínico da Clínica Multidisciplinar de
dor Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de
São Paulo**

1.4 ANTECEDENTES

Para aferir os dados utilize, quando aplicável, a seguinte codificação: x – Aplicável 0 – Não aplicável

1.4.1 ANTECEDENTES INDIVIDUAIS 1.4.1.1 () Diabete 1.4.1.2 () Câncer 1.4.1.3 () Doença metabólica 1.4.1.4 () Tuberculose 1.4.1.5 () Mal de Hansen 1.4.1.6 () Doença de Chagas 1.4.1.7 () Doenças infecciosas 1.4.1.8 () Traumatismos 1.4.2 ANTECEDENTES HEREDITÁRIOS 1.4.2.1 () História similar 1.4.2.2 () Diabetes 1.4.2.3 () Câncer 1.4.2.4 () Psicopatias 1.4.2.5 () Hemopatias 1.4.2.6 () Filhos 1.4.2.7 () Outros 1.4.3 HÁBITOS 1.4.3.1 () Tabagismo 1.4.3.2 () Etilismo 1.4.3.3 () Drogas 1.5 ISDA 1.5.1 GERAIS 1.5.1.1 () Hipertensão arterial 1.5.1.2 () Alergia 1.5.1.3 () Cirurgias 1.5.1.4 () Emagrecimento	1.5.2 ESPECIAIS 1.5.2.1 Segmento cefálico 1.5.2.1.1 () Cefaléia 1.5.2.1.2 () < Acuidade auditiva 1.5.2.1.3 () Zumbidos 1.5.2.1.4 () Tonturas 1.5.2.1.5 () < Acuidade visual 1.5.2.1.7 () < Acuidade olfativa 1.5.2.1.8 () < Acuidade gustativa 1.5.2.1.9 () Dentos 1.5.2.1.10 () Faringe 1.5.2.1.11 () Seios da face 1.5.2.1.12 () Cavidade nasal 1.5.2.2 Pescoço 1.5.2.2.1 () Cervicalgia 1.5.2.2.2 () Linfonodos 1.5.2.2.3 () Tumores 1.5.2.2.4 () Deformidades 1.5.2.3 Aparelho respiratório 1.5.2.3.1 () Dor torácica 1.5.2.3.2 () Dispneia 1.5.2.3.3 () Secreções 1.5.2.3.4 () Tosse 1.5.2.3.5 () Hemoptise 1.5.2.4 Aparelho circulatório 1.5.2.4.1 () Palpitações 1.5.2.4.2 () Precordialgia 1.5.2.4.3 () Edema de MMII 1.5.2.4.4 () Dispneia esforço 1.5.2.4.5 () Dispneia decúbito 1.5.2.4.6 () Isquemia miocárdica 1.5.2.4.7 () Arritmia cardíaca	1.5.2.5 Aparelho digestivo 1.5.2.5.1 () Disfagia 1.5.2.5.2 () Odinofagia 1.5.2.5.3 () Epigastria 1.5.2.5.4 () Náuseas 1.5.2.5.5 () Vômitos 1.5.2.5.6 () Icterícia 1.5.2.5.7 () Obstipação 1.5.2.5.8 () Hematêmese 1.5.2.5.9 () Melena 1.5.2.5.10 () Evacuações/ sangue 1.5.2.5.11 () Dor à evacuação 1.5.2.6 Aparelho Locomotor 1.5.2.6.1 () Artralgias 1.5.2.6.2 () Deformidades 1.5.2.6.3 () Fraturas 1.5.2.6.4 () Luxações 1.5.2.6.5 () Edema 1.5.2.6.6 () Osteoporose 1.5.2.7 Sistema Nervoso 1.5.2.7.1 () Convulsões 1.5.2.7.2 () Déficits sensitivos 1.5.2.7.3 () Déficits motores 1.5.2.7.4 () Doença de Parkinson 1.5.2.7.5 () Memória 1.5.2.7.6 () Ansiedade 1.5.2.7.7 () Depressão 1.5.2.7.8 () Alucinações 1.5.2.7.9 () Desorientação	1.5.2.8 Aparelho Gêito-Urinário 1.5.2.8.1 () Disúria 1.5.2.8.2 () Hematúria 1.5.2.8.3 () Incontinência urinária 1.5.2.8.4 () Retenção urinária 1.5.2.8.5 () Litíase 1.5.2.8.6 () Dispaurenia 1.5.2.8.7 () Dismenorréia 1.5.2.8.8 () Libido 1.5.2.8.9 () Leucorréia 1.5.2.8.10 () Gestações 1.5.2.8.11 () Paridade 1.5.2.8.12 () Mastodínea 1.5.2.8.13 () Secreção mamária 1.5.2.8.14 () Nódulo mamário 1.5.2.8.15 () Menopausa 1.5.2.8.16 () Impotência sexual 1.5.2.9 Sistema Endócrino 1.5.2.9.1 () Tireóide 1.5.2.9.2 () Suprarrenal 1.5.2.9.3 () Paratireóide 1.5.2.9.4 () Gônadas 1.5.2.9.5 () Hipófise
---	---	---	---

2 QUADRO DOLOROSO

2.1 INSTALAÇÃO DA DOR 2.1.1 () Súbita 2.1.2 () Insidiosa 2.1.3 () Por surtos 2.2 DURAÇÃO DA DOENÇA 2.2.1 () < 1 mês 2.2.2 () 1-3 meses 2.2.3 () 3-6 meses 2.2.4 () 6-12 meses 2.2.5 () 1-2 anos 2.2.6 () 2-5 anos 2.2.7 () > 5 anos 2.3 DURAÇÃO DA DOR 2.3.1 () < 1 mês 2.3.2 () 1-3 meses 2.3.3 () 3-6 meses 2.3.4 () 6-12 meses 2.3.5 () 1-2 anos 2.3.6 () 2-5 anos 2.3.7 () > 5 anos 2.4 DESCRIÇÃO LIVRE DA DOR _____ _____ _____ _____	2.5. INTENSIDADE 2.5.1. VERBAL 2.5.1.1 () Fraca 2.5.1.2 () Moderada 2.5.1.3 () Forte 2.5.2. ANALÓGICA 2.5.2.1 () Principal [0 _ 1 _ 2 _ 3 _ 4 _ 5 _ 6 _ 7 _ 8 _ 9 _ 10] 2.5.2.2 () Secundária [0 _ 1 _ 2 _ 3 _ 4 _ 5 _ 6 _ 7 _ 8 _ 9 _ 10] 2.5.2.3 () Irradiada [0 _ 1 _ 2 _ 3 _ 4 _ 5 _ 6 _ 7 _ 8 _ 9 _ 10] 2.6 LOCALIZAÇÃO Natureza: 1 - principal 2 - secundária 3 - irradiada Face: 1 - Anterior 2 - Posterior 3 - Lateral 4 - Medial 5 - Global Lado: 1 - Direito 2 - Esquerdo 3 - D > E 4 - E > D 5 - Bilateral (natureza / face / lado) 2.6.1 (/ /) Face 2.6.2 (/ /) Crânio 2.6.3 (/ /) Pescoço 2.6.4 (/ /) Mão 2.6.5 (/ /) Antebraço	2.6.6 (/ /) Braço 2.6.7 (/ /) Pé 2.6.8 (/ /) Perna 2.6.9 (/ /) Coxa 2.6.10 (/ /) Dorso 2.6.11 (/ /) Região lombar 2.6.12 (/ /) Períneo 2.6.13 (/ /) Tórax 2.6.14 (/ /) Abdômen rostral 2.6.15 (/ /) Abdômen caudal 2.6.16 (/ /) Difusa 2.7 PLANO ACOMETIDO 2.7.1 () Superficial 2.7.2 () Profundo 2.7.3 () Misto 2.8 CARÁTER 2.8.1 () Constante 2.8.2 () Flutuante 2.8.3 () Episódico 2.8.4 () Paroxístico 2.9 FREQUÊNCIA SURTO 2.9.1 () Constante 2.9.2 () Horária	2.9.3 () Diária 2.9.4 () Semanal 2.9.5 () Quinzenal 2.9.6 () Mensal 2.9.7 () Trimestral 2.9.8 () Semestral 2.9.9 () Anual 2.9.10 () Eventual 2.10 DURAÇÃO SURTO 2.10.1 () Segundos 2.10.2 () Minutos 2.10.3 () Horas 2.10.4 () Dias 2.10.5 () Semanas 2.10.6 () Meses 2.11 PREDOMÍNIO 2.11.1 () Noturno 2.11.2 () Matutino 2.11.3 () Vespertino 2.11.4 () Diuturno 2.11.5 () Não há 2.12 EVOLUÇÃO 2.12.1 () Progressiva 2.12.2 () Estável 2.12.3 () Regressiva
---	--	---	---

2.13 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 - esfolante () 4 - rachando	16 () 1 - chata () 2 - que incomoda () 3 - desgastante () 4 - forte () 5 - insuportável
2.13.2 - ÍNDICE DE DOR 2.13.2.1 () Sensoriais 2.13.2.2 () Afetivos 2.13.2.3 () Avaliativos 2.13.2.4 () Miscelânea 2.13.2.5 () TOTAL		6 () 1 - fígada () 2 - puxão () 3 - em torção	11 () 1 - cansativa () 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 lança	7 () 1 - calor () 2 - queimação () 3 - fervente () 4 - em brasa	12 () 1 - enjoada () 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 - estraçalha	8 () 1 - formigamento () 2 - coceira () 3 - ardor () 4 - ferroadada	13 () 1 - amedrontadora () 2 - apavorante () 3 - aterrorizante	19 () 1 - fria () 2 - gelada () 3 - congelante
		9 () 1 - mal localizada () 2 - dolorida () 3 - machucada () 4 - doída () 5 - pesada	14 () 1 - castigante () 2 - atormenta () 3 - cruel () 4 - maldita () 5 - mortal	20 () 1 - aborrecida () 2 - dá náusea () 3 - agonizante () 4 - pavorosa () 5 - torturante

2.14 ESCALA DE DOR NEUROPÁTICA (Assinale com X)

1 - Qual o número que melhor descreve a intensidade da sua dor sua dor? [0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10] Ausente Mais intensa imaginável	8 - Qual das condições abaixo descrevem a qualidade da sua dor? () Eu sinto dor constante o tempo todo e muitas vezes dor explosivas em algum momento. Descreva-a _____ () Eu sinto um único tipo de dor o tempo todo. Descreva-a _____ () Eu sinto apenas um tipo de dor em alguns momentos. Em outros momentos eu fico sem dor. Descreva-a _____
2 - O quanto é aguda a sua dor (como uma facada). [0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10] Ausente Mais aguda possível	9 - O quanto é desagradável a dor que você sente. [0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10] Ausente Mais desagradável possível
3 - O quanto é pesada (como dor de dente, peso, dolorimento). [0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10] Ausente Mais pesada possível	10 - Avalie a intensidade da dor profunda em relação a dor superficial. O quanto é forte a sua dor profunda. [0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10] Ausente Pior dor profunda imaginável
4 - O quanto é quente a sua dor (como queimor ou em fogo). [0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10] Ausente Mais quente imaginável	11 - O quanto é forte sua dor superficial. [0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10] Ausente Pior dor superficial imaginável
5 - O quanto é fria a sua dor (como gelo ou congelante). [0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10] Ausente Mais fria imaginável	
6 - O quanto é sensível a sua pele ao contacto (p. ex. roupa). [0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10] Ausente Mais sensível imaginável	
7 - O quanto é pruriginosa a sua dor (como coceira). [0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10] Ausente Mais pruriginosa imaginável	

2.15 - PREJUÍZO SOCIAL 2.15.1 () Perdas 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	2.16.1.1 () Concentração 2.16.1.2 () Humor 2.16.1.3 () Insônia inicial 2.16.1.4 () Insônia terminal 2.16.1.5 () Sono não reparador 2.16.1.6 () Sexual 2.16.1.7 () Lazer 2.16.1.8 () Profissional 2.16.1.9 () Domiciliar 2.16.1.10 () Apetite 2.16.1.11 () Relacionamento interpessoal	2.16.2 - ATIVIDADES DA VIDA PRÁTICA 0 - Normal 1 - Com adaptação 2 - Com auxílio 3 - Com órtese 4 - Impossível 2.16.2.1 () Deambulação 2.16.2.2 () Sentar-se 2.16.2.3 () Ortostatismo/Equilíbrio 2.16.2.4 () Mudança de decúbito 2.16.2.5 () Transferência 2.16.2.6 () Higiene pessoal 2.16.2.7 () Alimentação 2.16.2.8 () Vestir
2.16 - ATIVIDADES 2.16.1 - ATIVIDADES DE VIDA DIÁRIA 0 - Inalteradas 1 - Reduzidas 2 - Abolidas 9 - Não se aplica		

<p>2.17 DESENCADEANTES / AGRAVANTES</p> <p>2.17.1 () Emoções</p> <p>2.17.2 () Contato</p> <p>2.17.3 () Distensão visceral</p> <p>2.17.4 () Escaras</p> <p>2.17.5 () Espasmos musculares</p> <p>2.17.6 () Esforço físico</p> <p>2.17.7 () Calor</p> <p>2.17.8 () Frio</p> <p>2.17.9 () Infecções</p> <p>2.17.10 () Marcha quando distâncias longas</p> <p>2.17.11 () Postura mantida por longo tempo</p> <p>2.17.12 () Movimentos</p> <p>2.17.13 () Sobe escadas</p> <p>2.17.14 () Desce escadas</p> <p>2.18 FATORES DE MELHORA</p> <p>2.18.1 () Analgésicos</p> <p>2.18.2 () Calor</p> <p>2.18.3 () Frio</p> <p>2.18.4 () Deitar</p> <p>2.18.5 () Sentar</p> <p>2.18.6 () Andar</p> <p>2.18.7 () Ortoestatismo</p> <p>2.18.8 () Contato</p> <p>2.18.9 () Repouso físico</p> <p>2.18.10 () Exercícios</p> <p>2.18.11 () Repouso psíquico</p> <p>2.18.12 () Sono</p> <p>2.18.13 () Narcóticos</p> <p>2.18.14 () Psicotrópicos</p> <p>2.18.15 () Massagens</p> <p>2.19 TRATAMENTOS PRÉVIOS DA DOR</p> <p>1 – Ineficaz / 2 – Regular</p> <p>3 – Bom / 4 – Excelente</p> <p>5 – Eficaz sem efeitos adversos</p> <p>6 – Ineficaz com efeitos adversos</p> <p>2.19.1 () AINH</p> <p>2.19.2 () Corticosteróides</p> <p>2.19.3 () Narcóticos</p> <p>2.19.4 () Antidepressivos</p> <p>2.19.5 () Fenotiazinas</p> <p>2.19.6 () Diazepínicos</p> <p>2.19.7 () Anticonvulsivantes</p> <p>2.19.8 () Baclofeno</p> <p>2.19.9 () Miorrelaxantes</p> <p>2.19.10 () Fisioterapia</p> <p>2.19.11 () Infiltrações</p> <p>2.19.12 () Acupuntura</p> <p>2.19.13 () Estimulação transcutânea</p> <p>2.19.14 () Estimulação medular</p> <p>2.19.15 () Estimulação encefálica</p> <p>2.19.16 () Narcóticos intratecais</p> <p>2.19.17 () Neurotomias</p> <p>2.19.18 () Rizotomias</p> <p>2.19.19 () DREZ</p> <p>2.19.20 () Cordotomia</p> <p>2.19.21 () Mielotomia</p> <p>2.19.22 () Mesencefalotomia</p> <p>2.19.23 () Talamotomia</p> <p>2.19.24 () Cingulotomia</p> <p>2.19.25 () Hipotalamotomia</p> <p>2.19.26 () Outros agentes intrarraque</p> <p>2.19.27 () Infiltração ponto-gatilho</p> <p>2.19.28 () Cirúrgico</p> <p>2.19.29 () Radioterápico</p> <p>2.19.30 () Psicoterapia</p> <p>2.19.31 () Quimioterápico</p> <p>2.19.32 () Hormonioterápico</p> <p>2.19.33 () Imunoterápico</p> <p>2.19.34 () Outros</p>	<p>2.20 GRAU FUNCIONAL</p> <p>2.20.1 () Sem dor</p> <p>2.20.2 () Sem dor com AINH ou esteróides</p> <p>2.20.3 () Sem dor com 2 + psicotrópicos</p> <p>2.20.4 () Sem dor com 2 + 3 + psicotrópicos</p> <p>2.20.5 () Com dor com 2 + 3 + 4</p> <p>OBS: _____</p> <p>_____</p> <p>_____</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 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>2.22.2 - 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>() 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>2.22.3 - Devido a alguma anormalidade 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>2.22.4 - 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>2.22.5 - O quanto é verdadeira ou falsa 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>2.22.6 - Em geral, você diria que sua saúde é:</p> <p>() Excelente () Ruim</p> <p>() Muito boa () Muito Ruim</p> <p>() Boa</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>2.22.8 - Quanta dor no corpo você teve durante as últimas quatro semanas</p> <p>() Nenhuma () Moderada</p> <p>() Muito leve () Grave</p> <p>() Leve () 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>2.22.10 - 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>
--	---	---

<p>3. EXAME FÍSICO</p> <p>3.1 ESTADO GERAL</p> <p>3.1.1 () Bom</p> <p>3.1.2 () Regular</p> <p>3.1.3 () Mau</p> <p>3.2 NUTRIÇÃO</p> <p>3.2.1 () Boa</p> <p>3.2.2 () Regular</p> <p>3.2.3 () Má</p> <p>3.3 MUCOSAS</p> <p>3.3.1 () Descoradas</p> <p>3.3.2 () Desidratadas</p> <p>3.3.3 () Ictéricas</p> <p>3.4 PA: X mmHg</p> <p>3.5 RESPIRAÇÃO</p> <p>3.5.1 () Dispneia</p> <p>3.5.2 () Cianose</p> <p>3.6 SEGMENTO CEFÁLICO</p> <p>3.6.1 OLHOS</p> <p>3.6.1.1 () Hiperemia</p> <p>3.6.1.2 () Opacificação</p> <p>3.6.1.3 () Desvio do eixo</p> <p>3.6.1.4 () Proptose</p> <p>3.6.1.5 () Outros</p> <p>3.6.2 NARIZ</p> <p>3.6.2.1 () Obstrução</p> <p>3.6.2.2 () Secreção</p> <p>3.6.2.3 () Deformação</p> <p>3.6.2.4 () Outros</p> <p>3.6.3 OUVIDOS</p> <p>3.6.3.1 () Secreção</p> <p>3.6.3.2 () Deformação</p> <p>3.6.3.3 () Audição</p> <p>3.6.3.4 () Outros</p> <p>3.6.4 BOCA</p> <p>3.6.4.1 () Tumor</p> <p>3.6.4.2 () Deformidade lingual</p> <p>3.6.4.3 () Secreções</p> <p>3.6.4.4 () Outros</p> <p>3.6.5 DENTES</p> <p>3.6.5.1 () Ausentes</p> <p>3.6.5.2 () Rarefeitos</p> <p>3.6.5.3 () Mau estado</p> <p>3.6.6 FARINGE</p> <p>3.6.6.1 () Hiperemia</p> <p>3.6.6.2 () Ulceração</p> <p>3.6.6.3 () Tumor</p> <p>3.6.6.4 () Outros</p> <p>3.6.7 SEIOS DA FACE</p> <p>3.6.7.1 () Dor a palpção</p> <p>3.6.7.2 () Outras lesões</p> <p>3.7 PESCOÇO</p> <p>3.7.1 () Linfonódios</p> <p>3.7.2 () Tumor</p> <p>3.7.3 () Úlcera</p> <p>3.7.4 () Lesão de tireóide</p> <p>3.7.5 () Sopro/frênito carotídeo</p> <p>3.7.6 () Lesão muscular</p>	<p>3.8 TÓRAX</p> <p>3.8.1 () Deformidade</p> <p>3.8.2 () Tumor</p> <p>3.8.3 () Ulceração</p> <p>3.9 CORAÇÃO</p> <p>3.9.1 () Sopros</p> <p>3.9.2 () Arritmia</p> <p>3.9.3 () Atritos</p> <p>3.9.4 () Estalido</p> <p>3.10 PULMÕES</p> <p>3.10.1 () Sibilos</p> <p>3.10.2 () Roncos</p> <p>3.10.3 () Estertores</p> <p>3.10.4 () Maciez</p> <p>3.10.5 () Pectorilóquia</p> <p>3.11 ABDÔMEN</p> <p>3.11.1 () Fígado ></p> <p>3.11.2 () Baço ></p> <p>3.11.3 () Ascite</p> <p>3.11.4 () Dor à palpção superficial</p> <p>3.11.5 () Dor à palpção profunda</p> <p>3.11.6 () Circulação colateral</p> <p>3.11.7 () Gastrostomia</p> <p>3.11.8 () Colostomia</p> <p>3.11.9 () Distensão</p> <p>OBS</p> <p>3.12 PERÍNEO</p> <p>3.12.1 () Tumor</p> <p>3.12.2 () Secreção</p> <p>3.12.3 () Úlcera</p> <p>3.13 MEMBROS</p> <p>1 - Edema</p> <p>2 - Linfedema</p> <p>3 - Úlcera</p> <p>4 - Tumor</p> <p>5 - Abolição de pulso</p> <p>6 - Deformidade</p> <p>7 - Amputação</p> <p>3.13.1 () MSD</p> <p>3.13.2 () MSE</p> <p>3.13.3 () MID</p> <p>3.13.4 () MIE</p> <p>OBS</p> <p>3.14 DISPOSITIVOS</p> <p>3.14.1 () Sonda nasogas-troentérica</p> <p>3.14.2 () Gastrostomia</p> <p>3.14.3 () Sonda vesical</p> <p>3.14.4 () Dreno torácico</p> <p>3.14.5 () Cateter peridural</p> <p>3.14.6 () Próteses</p> <p>3.14.7 () Órteses</p> <p>4. EXAME FÍSICO ESPECIAL</p> <p>4.1 PSIQUISMO</p> <p>4.1.1 () Ansioso</p> <p>4.1.2 () Deprimido</p> <p>4.1.3 () Transtorno somatoforme</p> <p>4.1.4 () Psicose</p> <p>4.1.5 () Outros</p> <p>4.2 FASCIES</p> <p>4.2.1 () Sofrimento</p> <p>4.2.2 () Descontraída</p> <p>4.2.3 () Indiferente</p>	<p>4.3 MOTRICIDADE</p> <p>4.4.1 MOVIMENTOS INVOLUNTÁRIOS</p> <p>Lado: D, E, B</p> <p>Natureza:</p> <p>1 - Fasciculação</p> <p>2 - Tique</p> <p>3 - Espasmo</p> <p>4 - Coréia</p> <p>4 - Atetose</p> <p>5 - Tremor</p> <p>6 - Balismo</p> <p>6 - Distonia</p> <p>4.3.1.1 (/) MS</p> <p>4.3.1.2 (/) MI</p> <p>4.3.1.3 (/) Cervical</p> <p>4.3.1.4 (/) Dorso - lombar</p> <p>4.4.2 TÔNUS (padrão / lado)</p> <p>1 - Normal</p> <p>2 - Discreto >, não prejudica o movimento</p> <p>3 - Moderado >, movimento fácil</p> <p>4 - Intenso > movimento dificultado</p> <p>5 - Impossibilidade de movimento passivo</p> <p>6 - Hipotonia (padrão/lado)</p> <p>4.3.2.1 (/) MS</p> <p>4.3.2.2 (/) MI</p> <p>4.3.3 ESPASMOS MUSCULARES</p> <p>1 - Raros/estímulos intensos</p> <p>2 - 10 espasmos-hora/ prejudicam postura</p> <p>3 - 1-10 espasmos-hora/ prejudicam postura</p> <p>4 - > 10 espasmos-hora/ impedem posição sentada/ deitada (padrão/lado)</p> <p>4.3.3.1 (/) MS</p> <p>4.3.3.2 (/) MI</p> <p>4.3.4 MOTRICIDADE VOLUNTÁRIA</p> <p>4.4.3.1 MANOBRAS DEFICITÁRIAS (lado anormal)</p> <p>4.3.4.1 () Mingazzini</p> <p>4.3.4.2 () Barré</p> <p>4.3.4.3 () MMSS estendidos</p> <p>4.4.3.2 MANOBRAS CONTRARRESISTIDAS</p> <p>1 - Normal</p> <p>2 - Discreta paresia</p> <p>3 - Contra gravidade</p> <p>4 - Acentuada paresia</p> <p>5 - Plegia (padrão / lado)</p> <p>4.3.4.2.1 (/) Abdução MS</p> <p>4.3.4.2.2 (/) Adução MS</p> <p>4.3.4.2.3 (/) Flexão antebraço</p> <p>4.3.4.2.4 (/) Extensão antebraço</p> <p>4.3.4.2.5 (/) Flexão da mão</p> <p>4.3.4.2.6 (/) Extensão da mão</p> <p>4.3.4.2.7 (/) Flexão dos dedos</p> <p>4.3.4.2.8 (/) Extensão dos dedos</p> <p>4.3.4.2.9 (/) Abdução dos dedos</p> <p>4.3.4.2.10 (/) Adução dos dedos</p> <p>4.3.4.2.11 (/) Pinça</p> <p>4.3.4.2.12 (/) Flexão da coxa</p> <p>4.3.4.2.13 (/) Extensão da coxa</p> <p>4.3.4.2.14 (/) Abdução da coxa</p> <p>4.3.4.2.15 (/) Adução da coxa</p>	<p>4.3.4.2.16 (/) Flexão da perna</p> <p>4.3.4.2.17 (/) Extensão da perna</p> <p>4.3.4.2.18 (/) Flexão do pé</p> <p>4.3.4.2.19 (/) Extensão do pé</p> <p>4.3.4.2.20 (/) Flexão dos pododáctilos</p> <p>4.3.4.2.20 (/) Extensão dos pododáctilos</p> <p>4.3.5 MOTRICIDADE REFLEXA</p> <p>4.3.5.1 REFLEXOS MIOTÁTICOS</p> <p>1 - Abolido</p> <p>2 - Hipoativo</p> <p>3 - Normal</p> <p>4 - Vivo</p> <p>5 - Exaltado</p> <p>6 - Clônus (padrão / lado)</p> <p>4.3.5.1.1 (/) Aquiliano</p> <p>4.3.5.1.2 (/) Patelar</p> <p>4.3.5.1.3 (/) Adutor da coxa</p> <p>4.3.5.1.4 (/) Costo-abdominais</p> <p>4.3.5.1.5 (/) Bicipital</p> <p>4.3.5.1.6 (/) Tricipital</p> <p>4.3.5.1.7 (/) Estilo-radial</p> <p>4.3.6 REFLEXOS SUPERFICIAIS</p> <p>1 - Não obtido</p> <p>2 - Normal</p> <p>3 - Extensão (padrão / lado)</p> <p>4.3.6.1 (/) Cutâneo-plantar</p> <p>4.3.6.2 (/) Cutâneo-abdominais</p> <p>4.3.6.3 (/) Palmo-mentoniano</p> <p>4.4 COORDENAÇÃO DE MOVIMENTO</p> <p>1 - Cerebelar apendicular</p> <p>2 - Cordonal posterior</p> <p>3 - Sensitiva (padrão / lado)</p> <p>4.4.1 (/) MS</p> <p>4.4.2 (/) MI</p> <p>4.5 ALTERAÇÕES NEUROVEGETATIVAS</p> <p>4.5.1 PERFUSÃO CUTÂNEA</p> <p>1 - Hiperemia</p> <p>2 - Palidez (padrão / lado)</p> <p>4.5.1.1 (/) Mão</p> <p>4.5.1.2 (/) Pé</p> <p>4.5.1.3 (/) Outros</p> <p>4.5.2 PERSPIRAÇÃO</p> <p>1 - Hiperidrose</p> <p>2 - Anidrose (padrão / lado)</p> <p>4.5.2.1 (/) Mão</p> <p>4.5.2.2 (/) Pé</p> <p>4.5.2.3 (/) Outros</p> <p>4.5.3 TEMPERATURA</p> <p>1 - Aumentada</p> <p>2 - Reduzida (padrão / lado)</p> <p>4.5.3.1 (/) Mão</p> <p>4.5.3.2 (/) Pé</p> <p>4.5.3.3 (/) Outros</p> <p>4.5.4 CLAUDE BERNARD-HORNER (Lado)</p> <p>4.5.4.1 ()</p>
---	---	--	---

4.5.5 FUNÇÃO VESICAL 4.5.5.1 () Retenção 4.5.5.2 () Incontinência 4.5.5.3 () Urgência	3.10 Ílio-inguinal 3.17 Pudendo 3.11 Fêmoro-cutâneo 3.18 Obturador 3.12 Femoral 3.19 Ciático-menor 3.13 Fibular 3.20 Digitais 3.14 Tibial 3.21 Supra-orbitário 3.15 Sural interno 3.22 Mentoniano 3.16 Ciático-popliteo	4.13.11 (/) Escalenos 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 (/) Bíceps 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 (/) Braquiorradial 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 4.13.39 (/) 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 (/) Íleo-costal torácico 4.13.45 (/) Íleo-costal lombar 4.13.46 (/) Longo dorsal inferior 4.13.47 (/) Multifídio 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 (/) Glúteo mínimo 4.13.57 (/) 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 (/) Bíceps femoral 4.13.63 (/) Semi-tendíneo membranoso 4.13.64 (/) Tibial anterior 4.13.65 (/) Tibial posterior 4.13.66 (/) Gastrocnêmio 4.13.67 (/) Sóleo 4.13.68 (/) Peróneo 4.13.70 (/) Extensor dos dedos 4.13.71 (/) Interósseos
4.5.6 FUNÇÃO ANAL 4.6.6.1 () Incontinência	4.6 ALTERAÇÕES TRÓFICAS	4.10 ZONAS REFLEXAS (face/lado) 4.10.1 (/) Frontal 4.10.2 (/) Facial 4.10.3 (/) Temporal 4.10.4 (/) Occipital 4.10.5 (/) Cervical 4.10.6 (/) Braço 4.10.7 (/) Antebraço 4.10.8 (/) Tórax 4.10.9 (/) Abdômen 4.10.10 (/) Dorsal 4.10.11 (/) Lombar 4.10.12 (/) Coxa 4.10.13 (/) Perna
4.6.1 ESCARAS (face/lado) 4.6.1.1 (/) Sacral 4.6.1.2 (/) Isquiática 4.6.1.3 (/) Trocântérica 4.6.1.4 (/) Pé 4.6.1.5 (/) Mão 4.6.1.6 (/) Dorsal 4.6.1.7 (/) Lombar 4.6.1.8 (/) Cervical 4.6.1.9 (/) Tórax 4.6.1.10 (/) Abdomen	4.7.1.1 Sensibilidade dolorosa [0_1_2_3_4_5_6_7_8_9_10] (/ / / /) 4.7.1.2 Sensibilidade ao calor [0_1_2_3_4_5_6_7_8_9_10] (/ / / /) 4.7.1.3 Sensibilidade ao frio [0_1_2_3_4_5_6_7_8_9_10] (/ / / /) 4.7.1.4 Sensibilidade tátil [0_1_2_3_4_5_6_7_8_9_10] (/ / / /) 4.7.1.5 HIPERPATIA [0_1_2_3_4_5_6_7_8_9_10] (/ / / /) 4.7.1.6 ALODÍNEA 4.7.1.6.1 Alodínea mecânica estática [0_1_2_3_4_5_6_7_8_9_10] 4.7.1.6.2 Alodínea mecânica dinâmica [0_1_2_3_4_5_6_7_8_9_10] 4.7.1.6.3 Alodínea ao frio [0_1_2_3_4_5_6_7_8_9_10] 4.7.1.6.5 Alodínea ao calor [0_1_2_3_4_5_6_7_8_9_10]	4.7.2 SENSIBILIDADE PROFUNDA 1 - Reduzido / 2 - Abolido (padão / lado) 4.11.1 (/) MS 4.11.2 (/) MI 4.7.3 MANOBRAS DESENCADEANTES lado: D, E, B 4.12.1 () Laseg 4.12.2 () Extensão da coxa 4.12.3 () Phalen 4.12.4 () Lermithie 4.12.5 () Patrick 4.7.4 NERVOS CRANIANOS (lado) 4.12.1 () Olfatório 4.12.2 () Óptico 4.12.3 () Motor ocular comum 4.12.4 () Troclear 4.12.5 () Trígêmeo 4.12.6 () Abducente 4.12.7 () Facial 4.12.8 () Vestíbulo-coclear 4.12.9 () Glossofaríngeo 4.12.10 () Vago 4.12.11 () Espinal 4.12.12 () Hipoglosso
4.6.2 AMIOTROFIAS (Lado: D,E,B) 4.6.2.1 () Mão 4.6.2.2 () Antebraço 4.6.2.3 () Braço 4.6.2.4 () Cervical 4.6.2.5 () Cintura escapular 4.6.2.6 () Parede Abdominal 4.6.2.7 () Glúteo 4.6.2.8 () Coxa 4.6.2.9 () Perna 4.6.2.10 () Pé	4.6.3 LIMITAÇÕES ARTICULARES (lado) 4.6.5.1 () Flexão dedos mão 4.6.6.2 () Flexão mão 4.6.6.3 () Flexão do cotovelo 4.6.6.4 () Extensão cotovelo 4.6.6.5 () Flexão do braço 4.6.6.6 () Extensão do braço 4.6.6.7 () Abdução do ombro 4.6.6.8 () Flexão cervical 4.6.6.9 () Extensão cervical 4.6.6.10 () Abdução da coxa 4.6.6.11 () Flexão da coxa 4.6.6.12 () Flexão do joelho 4.6.6.13 () Dorsiflexão do pé 4.6.6.14 () Flexão plantar	4.9 DOR MUSCULAR 1 - Pontos-Gatilhos 2 - Pontos Dolorosos 1 - Ativos 2 - Latentes (natureza / padrão / lado) 4.13.2 (/) Frontal 4.13.3 (/) Occipital 4.13.4 (/) Esplênio da cabeça 4.13.5 (/) Trapézio superior 4.13.6 (/) Esplênio cervical 4.13.7 (/) Semi-esplênio da cabeça 4.13.8 (/) Semi-esplênio cervical 4.13.9 (/) Multifídio cervical 4.13.10 (/) Sub-occipitais
4.7 SENSIBILIDADE 4.7.1 SENSIBILIDADE SUPERFICIAL Face: 1 - Anterior 2 - Posterior 3 - Lateral 4 - Medial 5 - Global	4.7.2 SENSIBILIDADE PROFUNDA 1 - Reduzido / 2 - Abolido (padão / lado) 4.11.1 (/) MS 4.11.2 (/) MI 4.7.3 MANOBRAS DESENCADEANTES lado: D, E, B 4.12.1 () Laseg 4.12.2 () Extensão da coxa 4.12.3 () Phalen 4.12.4 () Lermithie 4.12.5 () Patrick 4.7.4 NERVOS CRANIANOS (lado) 4.12.1 () Olfatório 4.12.2 () Óptico 4.12.3 () Motor ocular comum 4.12.4 () Troclear 4.12.5 () Trígêmeo 4.12.6 () Abducente 4.12.7 () Facial 4.12.8 () Vestíbulo-coclear 4.12.9 () Glossofaríngeo 4.12.10 () Vago 4.12.11 () Espinal 4.12.12 () Hipoglosso	4.10 ZONAS REFLEXAS (face/lado) 4.10.1 (/) Frontal 4.10.2 (/) Facial 4.10.3 (/) Temporal 4.10.4 (/) Occipital 4.10.5 (/) Cervical 4.10.6 (/) Braço 4.10.7 (/) Antebraço 4.10.8 (/) Tórax 4.10.9 (/) Abdômen 4.10.10 (/) Dorsal 4.10.11 (/) Lombar 4.10.12 (/) Coxa 4.10.13 (/) Perna
1 - TOPOGRÁFICA 1.1 Mão 1.5 Perna 1.2 Antebraço 1.6 Coxa 1.3 Braço 1.6 Hemiface 1.4 Pé 1.7 Hemicorpo	2 - RADICULAR 2.1 Cervical 2.5 Trigeminal 2.2 Dorsal 2.6 Intermédio 2.3 Lombar 2.7 Glossofaríngeo 2.4 Sacral 2.8 Vago 3 - TRONCULAR 3.1 Occipital 3.6 Mediano 3.2 Grande auricular 3.7 Ulnar 3.3 Cincunflexo 3.8 Intercostal 3.4 Supra-escapular 3.9 Gêmito-femoral 3.5 Radial	4.10 ZONAS REFLEXAS (face/lado) 4.10.1 (/) Frontal 4.10.2 (/) Facial 4.10.3 (/) Temporal 4.10.4 (/) Occipital 4.10.5 (/) Cervical 4.10.6 (/) Braço 4.10.7 (/) Antebraço 4.10.8 (/) Tórax 4.10.9 (/) Abdômen 4.10.10 (/) Dorsal 4.10.11 (/) Lombar 4.10.12 (/) Coxa 4.10.13 (/) Perna

5. EXAMES COMPLEMENTARES (Anormal) 5.1 () Hematológico 5.1.1 () Hemácias 5.1.2 () Leucócitos 5.1.3 () Neutrófilos 5.1.4 () Linfócitos 5.1.5 () Outros _____ 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 feridas _____ 5.17 () LCR _____ 5.17.1 () SOD _____ 5.17.2 () LD _____ 5.17.3 () Bloqueio _____ 5.17.4 () Proteínas _____ 5.17.5 () Neutrófilos _____ 5.17.6 () Linfócitos _____ 5.17.7 () Reticulomonocitos _____ 5.17.8 () Gama _____ 5.17.9 () Pressão _____	LADO 1 - Direito 2 - Esquerdo 3 - D > E 4 - E > D 5 - Bilateral <p>(padrão/local/lado)</p> 5.18.1.1 (/ /) RX CRÂNIO 5.18.1.2 (/ /) CT-SCAN 5.18.1.3 (/ /) RNM 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 - Mielomálica 23 - Cisto LOCAL 1 - Cervical 2 - Dorsal 3 - Lombar 4 - Sacral (padrão/local/lado) 5.18.2.1 (/ /) RAO-X 5.18.2.2 (/ /) CT-SCAN 5.18.2.3 (/ /) RNM	5.18.4.9 () Rim > 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 5.19 ELETROMIOGRAFIA 5.19.1 PADRÃO TOPOGRÁFICO (lado) 5.19.1.1 () Polineuropatia 5.19.1.2 () Mononeuropatia multiplex 5.19.1.3 () Mediano 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 () Ciático 5.19.1.12 () Pudendo 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 5.19.1.18 () Ponta anterior cervical 5.19.1.19 () 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
5.18 EXAMES RADIOLÓGICOS 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 <p>(padrão/lado)</p> 5.18.3.1 (/) Ombo 5.18.3.2 (/) Cotovelo 5.18.3.3 (/) Pulso 5.18.3.4 (/) Mão 5.18.3.5 (/) Sacro-iliaca 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 () Ascite 5.18.4.5 () Massas abdominais 5.18.4.6 () Mioma uterino 5.18.4.7 () Cisto ovariano 5.18.4.8 () Próstata >	5.20 POTENCIAL EVOCADO (lado) 5.20.1 () Sensitivo anormal 5.20.2 () Visual anormal 5.21 MAPEAMENTO ÓSSEO 1- Tumor 2- Artrose 3- Infecção 4- Distrofia <p>(padrão / lado)</p> 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 (/) Ilíaco 5.21.7 (/) Gradeado costal 5.21.8 (/) Ombo 5.21.9 (/) Cotovelo 5.21.10 (/) Pulso 5.21.11 (/) Mão 5.21.11 (/) Sacro-iliaco 5.21.12 (/) Coxo-femoral 5.21.13 (/) Joelho 5.21.15 (/) Tornozelo 5.21.16 (/) Pé 5.21.17 (/) Úmero 5.21.18 (/) Antebraço 5.21.18 (/) Fêmur 5.21.19 (/) Perna

Anexo C: Escala Visual Analógica (EVA)

Frente da escala visual analógica (EVA)

Verso da escala visual analógica

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Anexo D: Questionário de dor McGill

2.13 PADRAO 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 2.13.2 - ÍNDICE DE DOR 2.13.2.1 () Sensoriais 2.13.2.2 () Afetivos 2.13.2.3 () Avaliativos 2.13.2.4 () Miscelânea 2.13.2.5 () TOTAL		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 - coceira () 3 - ardor () 4 - ferroadada 9 () 1 - mal localizada () 2 - dolorida () 3 - machucada () 4 - doída () 5 - pesada	10 () 1 - sensível () 2 - esticada () 3 - esfolante () 4 - rachando 11 () 1 - cansativa () 2 - exaustiva 12 () 1 - enjoada () 2 - sufocante 13 () 1 - amedrontadora () 2 - apavorante () 3 - aterrorizante 14 () 1 - castigante () 2 - atormenta () 3 - cruel () 4 - maldita () 5 - mortal 15 () 1 - miserável () 2 - enlouquecedora	16 () 1 - chata () 2 - que incomoda () 3 - desgastante () 4 - forte () 5 - insuportável 17 () 1 - espalha () 2 - irradia () 3 - penetra () 4 - atravessa 18 () 1 - aperta () 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
1 () 1 - vibração () 2 - tremor () 3 - pulsante () 4 - latejante () 5 - como batida () 6 - como pancada 2 () 1 - pontada () 2 - choque () 3 - lírio	3 () 1 - agulhada () 2 - perfurante () 3 - facada () 4 - punhalada () 5 - em lança 4 () 1 - fina () 2 - cortante () 3 - esfaçalha			

Anexo E: Questionário de qualidade de vida - “ *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

2 - Comparada com um ano atrás, como você classificaria sua saúde em geral, agora?

1	2	3	4	5
Muito melhor agora do que um ano atrás	Um pouco melhor agora do que um ano atrás	Quase a mesma que um ano atrás	Um pouco pior agora do que um ano atrás	Muito pior Agora do que um ano atrás

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?

em cada linha faça um círculo na resposta escolhida

	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?)

em cada linha faça um círculo na resposta escolhida

	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 O tempo todo 2 A maior parte do tempo 3 Alguma parte do tempo 4 Uma pequena parte do tempo 5 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 Não atrapalha 1 2 3 4 5 6 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

- 24 - **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

28 - 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

29 - 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

30 - Qual o seu sexo?

1	2
Masculino	Feminino

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

1 2 3 4
Branca negra parda amarela

32 – Quantas pessoas moram em sua casa, incluindo você, outros adultos e alguma criança? (assinale uma)

1 2 3 4
Uma pessoa 2 pessoas De 3 a 5 pessoas Mais de 5 pessoas

33 – Qual o seu atual estado civil?

1 2 3 4 5 6
Casado(a) Morando junto Separado(a) Divorciado(a) Viúvo(a) Nunca fui casado

34 – Qual sua escolaridade:

1. ^a 2. ^a 3. ^a 4. ^a série do 1.º grau (antigo primário)	5. ^a 6. ^a 7. ^a 8. ^a série do 1.º grau (antigo ginásio)	1. ^a 2. ^a 3. ^a série do 2.º grau (antigo colegial científico/clássico)	Nível superior (completo incompleto)	Pós- graduação
---	--	--	--	-------------------

35 – Qual sua renda bruta familiar em R\$ (por mês):

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Menos de R\$ 200,00	De 200,00 a 599,00	De 600,00 a 999,00	De 1000,00 a 1399,00	De 140000 a 1799,00	De 1800,00 a 19999,00	De 2000,00 a 2599,00	De 2600,00 a 3000,00	Mais de R\$ 3000,00

Muito obrigado por ter preenchido este importante questionário!

ANEXO F- DESCRIÇÃO DOS DOMÍNIOS E ITENS 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
Limitação funcional dos MMII	Limitações relacionadas à saúde na capacidade de locomover-se e fazer coisas.	13
Incapacidade familiar/social percebida	Limitação percebida pelo paciente sobre a capacidade de realizar papel social e familiar.	14
Incapacidade familiar/social objetiva	A extensão na qual uma pessoa relata não participação em atividades sociais e familiares específicas	15
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
Experiência total de dor	A soma dos 5 conceitos acima que descreve a dor de acordo com o modelo biopsicossocial.	
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
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 importantes mediadores entre dor e depressão.	20
Resposta Solícita	A extensão na qual o companheiro ou outra pessoa significativa ajuda ou realiza o papel funcional do paciente	21
Limitações do corpo superior	Limitações relacionadas à saúde das funções do corpo superior (mais relacionada à autocuidado do que limitações funcionais gerais)	22
Limitação para o trabalho	Porcentagem de tempo que o paciente tem dificuldade para trabalhar	24
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
Satisfação do paciente com os resultados	Satisfação do paciente com o seu grau de dor, capacidade física de realização e tratamento.	18
Satisfação com o serviço de saúde	Satisfação com o cuidado global até o presente. Preditor de adesão.	28

ANEXO G. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

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

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL**

1. NOME:

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 (.....).....

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: IMPACTO NEUROENDOCRINOLÓGICO DA
UTILIZAÇÃO PROLONGADA DE OPIÓIDES NO TRATAMENTO DA DOR

.....

PESQUISADOR: João Valverde Filho

CARGO/FUNÇÃO: Médico. INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 42.567

UNIDADE DO HCFMUSP: .Divisão de Neurologia.

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO

RISCO MÍNIMO X

RISCO MÉDIO

☐

RISCO BAIXO

☐

RISCO MAIOR

☐

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

4. DURAÇÃO DA PESQUISA: 04 anos

1. Você está sendo convidado para participar de uma pesquisa para avaliar o que o medicamento morfina que está sendo aplicado na sua coluna, pode mudar os hormônios do seu organismo. Para os que não usam morfina é preciso também conhecer quanto os seus remédios podem modificar os seus hormônios. Além disso vamos medir como está a sua inflamação.
2. Para avaliar os seus hormônios e sua inflamação serão necessários quatro exames: três exames de sangue e um de imagem para verificação dos seus ossos.
3. O primeiro será retirado uma pequena quantidade de sangue no laboratório para exames normais. O segundo demora mais ou menos duas horas e será através de punção de veia do braço. O terceiro também será de sangue retirado do braço para verificar a inflamação. O quarto exame será de imagem dos ossos realizado no Instituto de Ortopedia e Traumatologia. Estes exames são normais e nenhum deles é experimental.
4. Estes quatro exames podem dar um pouco de desconforto durante o momento da punção da veia. O exame mais difícil demora duas horas e meia pode provocar um pouco de sono e fraqueza só durante o tempo do exame. Este tempo que você ficar no hospital será retirado pequenas quantidades de sangue para saber como estão os seus hormônios e a inflamação.
5. Você será informado dos resultados e caso precise de tratamento, isto acontecerá no mesmo instante. Não será necessário retirar o analgésico que você está recebendo pela bomba de infusão ou recebendo por comprimidos e não será feito nenhuma mudança no tratamento que você já está recebendo.
6. Você sempre terá a sua disposição atendimento para o alívio da dor com medicamentos utilizados nos seus tratamentos. Os resultados dos exames podem ajudar para fazer corrigir a dose que você utiliza e diminuir mais a dor.
7. Você será atendido por uma equipe de Médicos do Ambulatório de Neurologia. É uma equipe formada por muitos especialistas no tratamento da dor e todas as informações que desejar poderá ser tirado a qualquer momento com o Dr. João Valverde Filho no telefone 3069-7802, e todos os resultados serão guardados somente com sua equipe. Se você tiver alguma dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires Campos, 225 – 5º andar - tel.: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – e-mail: cappelq@hcnet.usp.br
8. Você poderá deixar de participar da pesquisa a qualquer momento que desejar e o seu tratamento atual vão continuar normalmente como estava sendo realizado.
9. Todos os exames serão guardados e são confidenciais, só você e a equipe médica saberão dos resultados
10. Você tem o direito de ser informado sobre os resultados da pesquisa a qualquer momento.

11. Você não precisa pagar para fazer os exames e consultas e também para participar desta pesquisa. Não será pago nenhuma quantia para sua participação. Se forem necessárias despesas extras, estas serão pagas pelo orçamento da pesquisa.
12. Se ocorrer algum problema com você em função dos exames realizados neste estudo, você terá direito a tratamento médico no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, bem como às indenizações legalmente estabelecidas.
13. Todos os exames serão guardados e são confidenciais, só você e a equipe médica saberão dos resultados e serão utilizados apenas para esta pesquisa clínica.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo “IMPACTO NEUROENDOCRINOLÓGICO DA UTILIZAÇÃO PROLONGADA DE OPIÓIDES NO TRATAMENTO DA DOR” Eu discuti com o Dr. João Valverde Filho sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal Data ____ / ____ / ____

Assinatura da testemunha Data ____ / ____ / ____

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo Data ____ / ____ / ____

APÊNDICES

Apêndice A. Instrumento de coleta de dados e acompanhamento clínico

Instrumento de coleta de dados e seguimento clínico e laboratorial

Identificação

Nome					
Endereço					
RG HC					
Sexo					
Data de nascimento					
Estado Civil					
Fone					
Peso:	PA:	FC:	Altura:	Idade:	Cor:

Histórico da doença relativo ao diagnostico

Data	
Queixa e duração	
Sintomas	
Diagnóstico	

Cirurgia para implante da bomba

Data	
Intercorrências	
Tipo do dispositivo	

Tratamento da dor com implante de dispositivo de infusão

Data										
Queixa e Duração										
Sinais e Sintomas										
Intercorrências										
EVA	Início	1m	6m	12	18	24	36	42	48	
TOPS										
McGill										
Consentimento Infomado										

Tratamento da dor sem implante de dispositivo de infusão

Data												
Queixa e Duração												
Sinais e Sintomas												
Intercorrências												
EVA	Início	1m	6	12	18	24	30	36	42	48		
McGill												
Consentimento Infomado												
TOPS												

Exames de imagem

Data												
Data												
Data												

Exames Laboratoriais

Exame	Data	Resultado
DHEAS ng/ml		
Testosterona total ng/dl		
Testosterona Livre pmol/l		
Estradiol pg/ml		
Progesterona ng/ml		
T3 ng/dl		
T4L ng/dl		
T4 ng/dl		
Colesterol total mg/dl		

VLDL Colesterol mg/dl		
LDL Colesterol mg/dl		
HDL Colesterol mg/dl		
Triglicérides mg/dl		
IGF-I mg/dl		
PCR ultra-sensível mg/dl		
Insulina µU/ml		
Lp(a) mg/dl		
Fosfatase alcalina U/L		
Calcio total mg/dl		
Calcio ionico mg/dl		
CTX ng/ml		
PTH pg/ml		
P1NP ng/ml		
25 vit D ng/ml		
Fosforo mg/dl		
Osteocalcina ng/ml		
Fibrinogênio mg/dl		
ACTH pg/ml		
creatinina urina 24h g/vol		
Cortisol 24h urina µg/24h		

Outros Exames

Data	
Densitometria	

**Teste Combinado GnRH 100µg (venoso); TRH 200µg (venoso);
Insulina regular 0,1ui/Kg (venoso)**

Data	-15min	0min	15min	30min	45min	60min	90min	120min
Glicose	mg/dl							
LH	IU/L							
FSH	IU/L							
GH	ng/ml							
TSH	µU/ml							
Prolact	ng/ml							
Cortisol	µg/ml							