GEANA PAULA KURITA

ALTERAÇÃO COGNITIVA E O TRATAMENTO DA DOR ONCOLÓGICA

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação,
Área de Enfermagem na Saúde do Adulto, da
Escola de Enfermagem da Universidade de São
Paulo para obtenção do título de doutor.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Cibele A. de M. Pimenta

São Paulo
2006

À minha mãe, Anacê,
que sempre me inspirou...

Agradecimentos

Este estudo representa a união de desejos, esforços e apoios oriundos de fontes diversas que acreditaram na importância de se analisar a alteração cognitiva em doentes com dor oncológica em tratamento com opióides. A confiança depositada em meu nome incentivou-me a vencer obstáculos que propiciaram meu aprimoramento pessoal e profissional.

Parte importante deste trabalho não poderia ter sido executada sem a imprescindível participação de pessoas especiais, incluindo as quais só poderemos prestar homenagens póstumas. Estes agradecimentos são, acima de tudo, aos pacientes que, a despeito do possível sofrimento físico e emocional, participaram deste estudo com tolerância e compreensão.

Agradeço a colaboração ao desenvolvimento deste trabalho:

À Profa. Dra. Cibele Andrucioli de Mattos Pimenta, da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo, que orientou este estudo e acreditou em minha capacidade para realizá-lo.

Ao Prof. Dr. Ricardo Nitrini, da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pelas sugestões de instrumentos de avaliação cognitiva.

Ao Prof. Dr. James P. Zacny, chefe do *The Human Psychomotor Performance Laboratory* da *The University of Chicago Medical Center*, pelas sugestões no desenho desta pesquisa.

Ao Prof. Dr. Neil H. Pliskin, chefe do *Neuropsychology Service* da *University of Illinois College of Medicine*, pelo aprendizado sobre avaliação cognitiva.

Ao Prof. Dr. Michael Nicholas, diretor do *Cognitive Behavioural Pain Management Program* da *University of Sydney Pain Management & Research Centre*, pelas sugestões de análise dos dados.

À Profa. Dra. Helenice Charchat-Fichman, da Universidade Estácio de Sá, pelo treinamento nos testes para avaliação cognitiva.

Ao Dr. Ricardo Caponeiro, Dr. Arthur Malziner e Srta. Elizabeth Chagas Costa, da Clínica de Oncologia do Hospital Brigadeiro e da Clínica de Oncologia 9 de Julho, pela disponibilidade e apoio na coleta de dados.

Ao Dr. José Oswaldo de Oliveira Jr. e equipe, da Central da Dor do Hospital do Câncer - A. C. Camargo, pelas sugestões e apoio na coleta de dados.

Ao Prof. Dr. Paulo Caramelli e Dra. Sonia M. D. Brucki, membros do Grupo de Neurologia Cognitiva e do Comportamento do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pelas explicações sobre os instrumentos de avaliação cognitiva.

A Sra. Dálete Delalibera Corrêa de Faria Mota e Srta. Maria Tereza Monteiro da Cruz, pelo auxílio na coleta de dados.

Ao Sr. Walter Hannemann, pela formatação e arte final.

À Profa. Ligia Fornari, pelas sugestões na redação final.

Aos meus colegas do Grupo de Pesquisa Dor e Controle de Sintomas do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPq, Cristina Mamédio C. Santos, Dálete D. C. de Faria Mota, Dayse Maioli Garcia, Deyse Santoro, Jamir Sarda Jr, Magda Aparecida dos Santos Silva, Marina de Góes Salvetti, Profa. Dra. Diná de Almeida Lopes Monteiro da Cruz e Profa. Dra. Cibele Andruccioli de Mattos Pimenta, pelas sugestões e apoio durante a realização desta pesquisa.

Aos funcionários do Setor de Gráfica, aos do Departamento de Enfermagem Médico-Cirúrgica e aos do Serviço de Biblioteca e Documentação Bibliográfica da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo, pela atenção no atendimento.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, pelo auxílio financeiro concedido ao projeto.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE GRÁFICOS

RESUMO

ABSTRACT

1. INTRODUÇÃO	1
1.1. Opióides: Conceito	2
1.2. Opióides: farmacodinâmica e farmacocinética	3
1.2.1. Farmacodinâmica: mecanismo de ação e relação entre concentração e efeito	3
1.2.1.1. Opióides e o efeito modulador da dor	7
1.2.2. Farmacocinética: absorção, distribuição e eliminação	9
1.3. Ações dos opióides na função cognitiva de pessoas saudáveis e com dor crônica	10
1.3.1. Ações dos opióides na função cognitiva de pessoas saudáveis	11
1.3.2. Ações dos opióides na função cognitiva de doentes com dor crônica de origem não oncológica	16
1.3.3. Ações dos opióides na função cognitiva de doentes com dor crônica de origem oncológica	19
1.4. Princípios do tratamento com opióides na dor oncológica	24
1.5. Avaliação das funções cognitivas	26

2. OBJETIVOS	30
3. CASUÍSTICA E MÉTODO	31
3.1. Tipo de pesquisa	31
3.2. Local e período	31
3.3. Amostra	31
3.4. Instrumentos	33
3.4.1. Identificação do Entrevistado e Caracterização da Doença e da Dor	33
3.4.2. Dados do Tratamento Analgésico	34
3.4.3. Teste de Trilhas - TT (<i>Trail Making Test</i>)	34
3.4.4. Mini-exame do Estado Mental - MEM (<i>Mini-Mental State Examination</i>)	35
3.4.5. Extensão de Dígitos (<i>Digit Span Test</i>)	36
3.4.6. Bateria Breve de Rastreio Cognitivo – BBRC	36
3.4.6.1. Teste de Percepção Visual e Nomeação.	36
3.4.6.2. Testes de Memória Incidental, Memória Imediata, Aprendizado, Memória após 5 minutos e Reconhecimento.	37
3.4.6.3. Testes de iniciativa e planejamento.	37
3.4.7. Inventário de Depressão de Beck – IDB (<i>Beck Depression Inventory</i>)	39
3.5. Procedimentos	39
3.6. Pontos de corte, interpretação e classificação dos resultados dos instrumentos	41
3.6.1. Interpretação da intensidade da dor - Escala Verbal Numérica	42

3.6.2. Classificação da capacidade funcional pelo Índice de Karnofsky (Karnofsky Performance Status Scale)	42
3.6.3. Conversão das doses de opióides em doses de morfina	43
3.6.4. Correção do Teste de Trilhas	43
3.6.5. Análise do escore do Mini-exame do Estado Mental	44
3.6.6. Pontos de corte do teste de Extensão de Dígitos	44
3.6.7. Pontos de corte da Bateria Breve de Rastreio Cognitivo	44
3.6.8. Pontos de corte do Inventário de Depressão de Beck	45
3.7. Análise dos dados	46
3.7.1. Testes estatísticos	46
4. RESULTADOS	48
4.1. Comparação das variáveis de homogeneidade entre Grupo Recebendo Opióides - GRO e o Grupo Sem Opióides – GSO	48
4.2. Testes de função cognitiva, evolução e comparação entre o GRO e GSO.	57
4.3. Correlações entre o desempenho do GRO e GSO nos testes cognitivos, intensidade da dor e dose do opióide.	83
5. DISCUSSÃO	90
6. CONCLUSÕES	111
ANEXOS	112
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	133

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Distribuição do número de doentes por grupo, em cada uma das três avaliações	33
Tabela 2: Síntese dos pontos de corte dos testes cognitivos.	45
Tabela 3: Características sócio-demográficas, da doença e da dor do Grupo Recebendo Opióides (GRO) e do Grupo Sem Opióides (GSO)	49
Tabela 4: Análise da evolução da intensidade da dor dos doentes, ao longo do tempo	50
Tabela 5: Comparação da intensidade da dor dos doentes, nas três avaliações	52
Tabela 6: Análise da evolução das doses dos opióides convertidas para morfina via oral do Grupo Recebendo Opióides (GRO), ao longo do tempo	53
Tabela 7: Estatística descritiva das doses dos neurolépticos e antidepressivos utilizados pelos doentes, nas três avaliações	54
Tabela 8: Análise da evolução dos escores dos doentes obtidos no Inventário de Depressão de Beck - IDB, ao longo do tempo	56
Tabela 9: Comparação dos escores dos doentes obtidos no Inventário de Depressão de Beck - IDB e distribuição dos doentes por ponto de corte, nas três avaliações	57
Tabela 10: Análise da evolução dos escores dos doentes obtidos no Teste de Trilhas, de acordo com o tempo de execução (s), ao longo do tempo	58
Tabela 11: Comparação dos escores dos doentes obtidos no Teste de Trilhas, de acordo com o tempo (s) de execução, número de doentes que erraram o teste e percentual de erro, nas três avaliações	60
Tabela 12: Análise da evolução dos escores dos doentes obtidos no Mini-exame do Estado Mental - MEM, ao longo do tempo	61

Tabela 13: Comparação dos escores dos doentes obtidos no Mini-exame do Estado Mental – MEM e adequação do escore, nas três avaliações	62
Tabela 14: Análise da evolução dos escores dos doentes obtidos no teste de Extensão de Dígitos, Ordem Direta e Ordem Inversa, ao longo do tempo	63
Tabela 15: Comparação dos escores dos doentes obtidos no teste de Extensão de Dígitos, Ordem Direta e Ordem Inversa, e distribuição dos doentes de acordo com o ponto de corte, nas três avaliações	64
Tabela 16: Análise da evolução dos escores dos doentes obtidos nos testes da Bateria Breve de Rastreio Cognitivo, ao longo do tempo	66
Tabela 17: Comparação entre os escores dos doentes, obtidos nos testes de Percepção Visual e Nomeação das figuras da Bateria Breve de Rastreio Cognitivo – BBRC, nas três avaliações	68
Tabela 18: Comparação dos escores dos doentes, obtidos no teste de Fluência Verbal da Bateria Breve de Rastreio Cognitivo e distribuição dos doentes de acordo com o ponto de corte, nas três avaliações	69
Tabela 19: Comparação dos escores dos doentes, obtidos no teste de Desenho do Relógio da Bateria Breve de Rastreio Cognitivo e distribuição dos doentes de acordo com o ponto de corte, nas três avaliações	70
Tabela 20: Comparação dos escores dos doentes, obtidos no teste de Memória Incidental da Bateria Breve de Rastreio Cognitivo, nas três avaliações	71
Tabela 21: Comparação dos escores dos doentes, obtidos no teste de Memória Imediata da Bateria Breve de Rastreio Cognitivo, nas três avaliações	72
Tabela 22: Comparação dos escores dos doentes, obtidos no teste de Aprendizado da Bateria Breve de Rastreio Cognitivo, nas três avaliações	73
Tabela 23: Comparação dos escores dos doentes, obtidos no teste de Memória após 5 minutos da Bateria Breve de Rastreio Cognitivo, nas três avaliações	74

Tabela 24: Comparação dos escores dos doentes, obtidos no teste de Reconhecimento da Bateria Breve de Rastreio Cognitivo, nas três avaliações	75
Tabela 25: Síntese da comparação entre os resultados dos doentes na Bateria Breve de Rastreio Cognitivo - BBRC	76
Tabela 26: Correlações entre a intensidade da dor e os resultados dos GRO e GSO nos testes de função cognitiva, nas três avaliações	84
Tabela 27: Correlações entre a dose diária do opióide convertida para morfina e os resultados dos testes de função cognitiva do GRO, nas três avaliações	86
Tabela 28: Síntese da evolução dos escores dos testes de função cognitiva ao longo do tempo, comparação entre os grupos e as correlações significativas resultantes com a intensidade da dor e a dose do opióide	87

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1: Planejamento do procedimento de coleta de dados 40
- Figura 2: Síntese gráfica da comparação das médias dos doentes do Grupo
Recebendo Opióides (GRO) e Grupo Sem Opióides (GSO) no Teste de
Trilhas, Mini-exame do Estado Mental, Inventário de Depressão de Beck
e Repetição de Dígitos, nas três avaliações 77
- Figura 3: Síntese gráfica da comparação das médias dos doentes do Grupo
Recebendo Opióides (GRO) e Grupo Sem Opióides (GSO) no teste de
Percepção Visual, Nomeação, Memória Incidental, Memória Imediata,
Aprendizado, Memória após 5 minutos e Reconhecimento, nas três
avaliações 79
- Figura 4: Síntese gráfica da comparação das médias dos doentes do Grupo
Recebendo Opióides (GRO) e Grupo Sem Opióides (GSO) no teste de
Fluência Verbal e Desenho do Relógio, nas três avaliações 81

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Representação das médias da intensidade de dor do GRO, nas três avaliações

51

RESUMO

Kurita GP. Alteração cognitiva e o tratamento da dor oncológica. [tese] São Paulo (SP): Escola de Enfermagem da USP; 2006.

Avaliou-se, três vezes, ao longo de um mês, a função cognitiva de doentes em tratamento da dor oncológica e comparou-se o desempenho dos que recebiam opióides (Grupo Recebendo Opióides – GRO, n=14) ao dos que não os recebiam (Grupo Sem Opióides – GSO, n=12); analisaram-se também as relações entre função cognitiva, intensidade da dor e dose do opióide. A função cognitiva foi avaliada por meio do Teste de Trilhas, Mini-exame do Estado Mental, Teste de Extensão de Dígitos, Bateria Breve de Rastreio Cognitivo e Inventário de Depressão de Beck. Para a identificação de diferenças, o nível de significância foi estabelecido em 5%. A análise longitudinal para o GSO mostrou melhora da memória incidental ($P=0,005$) e do aprendizado ($P=0,016$); entretanto, piora das habilidades construtivas e visuo-perceptivas ($P=0,039$). Para o GRO observou-se melhora da memória incidental ($P=0,038$). Em ambos os grupos não houve modificação no Teste de Trilhas, Mini-exame do Estado Mental, Teste de Extensão de Dígitos e demais testes da Bateria Breve de Rastreio Cognitivo. A comparação entre os grupos mostrou que o GSO teve melhor desempenho na atenção/concentração e memória operacional (2ª avaliação, $P=0,029$) e funções executivas (1ª avaliação, $P=0,023$). A análise de correlações no GRO demonstrou que à dor menos intensa corresponderam escores maiores no Mini-exame do Estado Mental ($P=0,001$), na memória incidental ($P=0,030$ e $0,014$), na memória imediata ($P=0,042$) e na memória tardia ($P=0,037$), avaliados pela Bateria Breve de Rastreio Cognitivo. Não se observaram correlações no GSO. Não houve correlação entre a dose do opióide e o desempenho nos testes. O GSO teve melhor desempenho que o GRO em alguns testes, na análise comparativa entre grupos e na análise longitudinal. No entanto, essa superioridade não se expressou nas três avaliações e nem na maioria dos testes. A correlação negativa entre intensidade da dor e função cognitiva no Grupo Recebendo Opióides indicou que a intensidade da dor influenciou o desempenho cognitivo. Há necessidade de outros estudos que ampliem o conhecimento sobre o tema.

Descritores: dor, neoplasias/câncer, cognição, opióides, transtornos cognitivos, memória, atenção/concentração.

ABSTRACT

Kurita GP. Cognitive impairment and oncologic pain treatment. [thesis] São Paulo (SP): Escola de Enfermagem da USP; 2006.

The cognitive functions of patients in oncologic pain treatment were assessed three times, over the period of a month. The performance of patients in treatment with opioids (Group Receiving Opioids – GRO, n=14) was compared with that of a group of patients receiving treatment without the administration of opioids (Group Without Opioids – GWO, n=12). Relations between cognitive function, pain intensity and opioid dose were also analysed. The cognitive function was assessed by the Trail Making Test, Mini-mental State Examination, Digit Span Test, Brief Cognitive Screening Battery and Beck Depression Inventory. In order to identify statistical differences, the significance level was established in 5%. The longitudinal analysis to the GWO showed improvement in incidental recall ($P=0,005$) and learning ($P=0,016$); however, deterioration in the constructional and visuoperceptual abilities was noticed ($P=0,039$). Improvement was observed in the incidental recall ($P=0,038$) of the GRO. In both groups there were no changes in the Trail Making Test, Mini-mental State Examination, Digit Span Test, Beck Depression Inventory and other tests from Brief Cognitive Screening Battery. The comparison between groups showed that GWO had better performance in attention/concentration, working memory ($P=0,029$) and also in executive functions ($P=0,023$). The analyses of the correlations in GRO demonstrated that less intense pain corresponds to higher scores in Mini-mental State Examination ($P=0,001$), in incidental recall ($P=0,030$ e $P=0,014$), in immediate recall ($P=0,042$) and in delayed recall ($P=0,037$) assessed by the Brief Cognitive Screening Battery. No correlations were observed in GWO. There was no correlation between opioid dose and performance in the results. In the longitudinal tests and comparative analyses between the groups, GWO had better performance than GRO. However, this superiority was not verified in the three assessments, as well as in the case of the majority of the tests results. The negative correlation between pain intensity and cognitive function on the group receiving opioids indicated that pain intensity had an influence on cognitive performance. Further research is necessary to broaden the knowledge about this issue.

Descriptors: pain, neoplasms/cancer, cognition, opioids, cognitive disorders, memory, attention/concentration.

ALTERAÇÃO COGNITIVA E O TRATAMENTO DA DOR ONCOLÓGICA

1. INTRODUÇÃO

Opióides são fármacos tradicionalmente recomendados para o controle da dor aguda e oncológica. Atualmente, sua indicação para o controle da dor crônica de origem não oncológica é mais freqüente, o que suscita maior interesse em se conhecer as vantagens desses fármacos.

Há estudo em que se observou crescimento no consumo de opióides entre 26% e 1423% em países como a Dinamarca, Suíça, Austrália, Estados Unidos, Holanda, Reino Unido, Suécia, Nova Zelândia, Canadá e Israel. Uma análise feita com 1854 prescrições dinamarquesas feitas por clínicos gerais revelou que menos de 10% foram aviadas para o controle da dor oncológica (Clausen, 1997).

Sabe-se que os efeitos dos opióides no Sistema Nervoso Central (SNC) são diversos e pouco conhecidos. Acredita-se que possam interferir na função cognitiva no que se refere à aquisição, processamento, armazenamento e recuperação da informação pelo sistema nervoso (Lawlor, 2002). Os estudos encontrados referem que decorrente dos opióides pode haver alteração de humor (euforia e disforia), da concentração, da memória, do tempo de reação e da função psicomotora (Bruera, Pereira, 1998; Daeninck, Bruera, 1999). Alterações cognitivas podem comprometer o estado emocional e o funcionamento dos doentes no dia-a-dia, em suas atividades laborativas, sociais e de lazer.

A prescrição de opióides para doentes com história de câncer avançado é unânime na área médica. Nessa população os efeitos deletérios de tais fármacos sobre os aspectos cognitivos parecem não representar uma preocupação relevante, talvez pelo estado cognitivo já estar comprometido devido ao próprio avanço da doença e pela expectativa de falecimento em curto período de tempo. Contudo, a utilização de opióides em doentes com doença oncológica não avançada, a maior expectativa de vida decorrente do melhor controle da doença e o aumento na indicação de opióides para o controle da dor crônica não oncológica despertam o crescente interesse em se conhecer os prejuízos cognitivos

decorrentes do uso clínico desses fármacos. No entanto, poucos estudos que analisam as alterações cognitivas em doentes com dor crônica recebendo opióides foram encontrados. O objetivo deste estudo é conhecer os efeitos dos opióides na função cognitiva de doentes com dor crônica oncológica. As hipóteses consideradas são de que há alterações cognitivas decorrentes do uso de opióides no início do tratamento e que tendem a diminuir ao longo do tempo de uso.

1.1. Opióides: Conceito

O tratamento da dor crônica tem recebido grande atenção nos últimos anos; em especial a dor de origem oncológica tem sido tema de diversos estudos e alvo de instituições nacionais e internacionais que procuram divulgar e estabelecer regras de tratamento. Entre os principais medicamentos utilizados encontra-se o grupo farmacológico dos opióides.

O termo opióide é utilizado para denominar um grupo de drogas com propriedades semelhantes ao ópio. Farmacologistas denominam os derivados naturais e alguns congêneres semi-sintéticos de opiáceos e os sintéticos, de opióides. No entanto, há a tendência de se generalizar o termo opióide para substâncias naturais ou sintéticas que atuam por meio da interação com receptores opióides. A denominação antiga “narcóticos” tem sido preterida devido à associação negativa a drogas ilegais. Além disso, é desejável dissociar-se da idéia de hipnose, visto que *narcos* em grego significa sono, torpor, contrariando a principal ação dos opióides, a analgesia (Gozzani, 2003; Gutstein, Akil, 2003).

A droga precursora dos opióides é o ópio, um composto natural obtido do suco da *Papaver somniferum* (papoula). A história do uso do ópio data dos antigos sumérios, referenciado por Theophrastus no século III a.C. A droga foi introduzida no oriente por comerciantes árabes e sua principal função foi o controle de desintérias. Sua utilização como fumo foi muito popular no Oriente, no século XIII, e logo se estendeu para a Europa, onde o seu abuso tornou-se um grande problema social (Jaffe, Martin, 1991).

O ópio contém mais de vinte alcalóides diferentes. Friedrich Wilhelm Sertürner, em 1806, isolou a substância pura do ópio e a denominou morfina em referência a Morpheus,

o deus grego dos sonhos. Sequencialmente outros alcalóides foram estudados, como a codeína por Robiquet em 1832 e a papaverina por Merck em 1848 (Gutstein, Akil, 2001). No século XIX, cresceu a utilização de alcalóides puros com imediata repercussão na comunidade médica. A imigração de fumantes de ópio do Oriente para o Ocidente, a falta de controle e a invenção da agulha hipodérmica foram fatores que colaboraram para o crescimento do uso obsessivo dessa substância. Em virtude desse fato, muitos pesquisadores passaram a se interessar pelo estudo de analgésicos potentes que não causassem vício. Durante a segunda Guerra Mundial, os compostos sintéticos, meperidina e metadona, foram introduzidos no campo médico. Drogas antagonistas puras de morfina (nalorfina, naltrexone e naloxona) e de fármacos de ação mista (pentazocina, butorfanol tartrate, nalbufina e buprenorfina) foram descobertos, passaram a integrar a terapêutica medicamentosa e auxiliaram na formação do conhecimento sobre opióides (Jaffe, Martin, 1991).

1.2. Opióides: farmacodinâmica e farmacocinética

1.2.1. Farmacodinâmica: mecanismo de ação e relação entre concentração e efeito

Os opióides constituem a base do tratamento farmacológico para dor de intensidade moderada a intensa (Nicholson, 2003). Sua ação é mediada pela ligação e ativação de receptores opióides que integram o sistema modulador de dor. Peptídeos opióides endógenos e receptores opióides são encontrados no circuito inibitório de dor, que descende do mesencéfalo para o corno dorsal da medula espinhal. Estes receptores e peptídeos também foram identificados em diversas estruturas e nos nervos periféricos que, na presença de inflamação, são ativados pela secreção de opióides endógenos pelas células imunes e inflamatórias e inibem a nocicepção (Stein, 1995).

Os receptores opióides consistem de três subtipos: μ (mu), δ (delta) e κ (kappa). Um quarto receptor, nociceptina/orfanina (N/OFQ), foi clonado em 1994 e algumas pesquisas indicam outros subtipos como o epsilon, iota, lambda e zeta. Novos termos foram adotados pelo *Committee on Receptor Nomenclature and Drug Classification* da União Internacional de Farmacologia para designar esses receptores. MOP, DOP, KOP e

NOP são mu, delta, kappa e nociceptina/orfanina, respectivamente (Gutstein, Akil, 2003). Para facilitar a compreensão será utilizada a designação antiga com letras gregas neste estudo.

Os receptores diferem em suas propriedades farmacológicas, distribuição no Sistema Nervoso Central e outros tecidos, como também na afinidade com os peptídeos. A maioria das drogas opióides usadas clinicamente possui afinidade com os receptores μ (Jaffe, Martin, 1991).

Os peptídeos são ligandos endógenos que são divididos em três famílias: encefalinas, endorfinas e dinorfinas. Cada uma provém de um peptídeo precursor diferente que são a pré-proencefalina, a pré-proopiomelanocortina e a pré-prodinorfina, respectivamente. Os principais peptídeos opióides da proencefalina são a metencefalina e a leuencefalina, da proopiomelanocortina é a β -endorfina e da pródinorfina são a dinorfina A, a dinorfina B e néo-endorfina (Gutstein, Akil, 2003).

Os peptídeos opióides endógenos possuem afinidade variável com os receptores, podendo agir como agonista, um agonista parcial, agonista/antagonista e antagonista (Jaffe, Martin, 1991). O receptor μ possui afinidade, em ordem decrescente, com endorfina, dinorfina, encefalina e betaendorfina; o receptor δ possui afinidade decrescente com encefalina, betaendorfina e dinorfina; e o receptor κ só tem afinidade com dinorfina (Gozzani, 2003).

A descoberta das interações entre receptores e peptídeos advém da observação clínica em seres humanos e animais. Os opióides podem didaticamente ser divididos em agonistas opióides, semelhantes à morfina, antagonistas opióides e opióides de ação mista (antagonistas-agonistas e agonistas parciais). Os antagonistas opióides são fármacos como a naloxona que não possuem nenhuma atividade agonista nos receptores. Os opióides antagonistas-agonistas são representados pela nalorfina, pentazocina, meptazinol e dezocina e parecem ter ação agonista em alguns receptores, e antagonista ou agonista muito fraca em outros. A buprenorfina é o principal representante dos opióides agonistas parciais. Existem outras classes químicas com estrutura diferente da morfina, mas com ações farmacológicas semelhantes. São exemplos os morfínicos, benzomorfinos, metadonas, fenilpiperidinas e propionanilidas (Jaffe, Martin, 1991).

Embora existam muitos compostos com efeito analgésico, a morfina continua a ser o padrão de comparação para novas drogas. É um alcalóide cuja molécula consiste de cinco sistemas de anéis condensados que quando modificados podem originar derivados semi-sintéticos (Christrup, 1997). Sua fórmula é $C_{17}H_{19}NO_3$.

Os principais efeitos da morfina e dos opióides μ -agonistas correlatos são observados no sistema nervoso central (SNC) e no intestino. Os efeitos incluem analgesia, sonolência, alterações de humor, depressão respiratória, diminuição da motilidade gastrointestinal, náuseas, vômitos e alterações endócrinas e do sistema nervoso autônomo. A seguir estão descritos de forma sucinta os principais mecanismos de ação desses efeitos.

O mecanismo de ação analgésica dos opióides deve-se a várias ações no SNC, em sítios espinais e supra-espinais. Os opióides possuem capacidade de inibir diretamente a transmissão ascendente dos estímulos nociceptivos provenientes do corno dorsal da medula espinal e ativar as vias de controle da dor que descendem do mesencéfalo pelo bulbo ventromedial rostral e chegam ao corno dorsal da medula espinal (Price, 1999; Gutstein, Akil, 2003). Jaffe e Martin (1991) citam que os opióides inibem seletivamente diversos reflexos nociceptivos e produzem analgesia por meio de três mecanismos: os receptores nos terminais dos nervos aferentes primários mediam a inibição da liberação de substância P; os morfínicos também antagonizam os efeitos da substância P, por inibição pós-sináptica nos interneurônios e nos neurônios eferentes do trato espinotalâmico, que levam informações nociceptivas para centros rostrais e, os receptores δ e κ parecem também agir de modo semelhante. Receptores da nociceptina/orfanina e peptídeos também estão presentes nos circuitos descendentes de controle da dor, porém não há clareza sobre o mecanismo de interação (Gutstein, Akil, 2003).

As ações dos opióides nas funções cognitivas estão descritas no item “1.4. Ações dos opióides na função cognitiva de pessoas sadias e com dor crônica”.

O mecanismo que leva à euforia, tranquilidade e outras alterações de humor ainda não é bem esclarecido. Acredita-se que os opióides μ ativam neurônios dopaminérgicos que se projetam para o núcleo accumbens. Isto acentuaria o efeito do opióide e conseqüentemente a euforia por ele produzida (Jaffe, Martin, 1991; Gutstein, Akil, 2003). Da mesma forma, a ativação de receptores δ também produz reforço no efeito de alteração

de humor. Os receptores κ inibem a deflagração de células da substância negra que contém dopamina, inibem a liberação de dopamina dos neurônios estriatais e corticais, produzindo efeitos disfóricos. Uma hipótese explicativa para tais efeitos deriva de observações de antipsicóticos e neurolépticos em mamíferos e estudos histoquímicos que sugerem que a interferência no neurotransmissor dopamina contribui para os efeitos neurológicos (Jaffe, Martin, 1991).

Os opióides semelhantes à morfina podem deprimir a respiração por efeito direto nos centros respiratórios do tronco cerebral. Há redução da capacidade de resposta dos centros respiratórios do tronco cerebral ao dióxido de carbono, depressão dos centros pontinos e bulbares envolvidos na regulação do ritmo respiratório e na resposta dos centros respiratórios bulbares à estimulação elétrica. Em geral, a depressão respiratória total ocorre entre cinco e dez minutos após a administração de morfina via endovenosa e trinta a noventa minutos após administração intramuscular ou subcutânea (Jaffe, Martin, 1991; Gutstein, Akil, 2003). A depressão respiratória pode ser ocasionada por uma abundância de receptores μ_2 diferentes daqueles (μ_1) envolvidos na analgesia (Jaffe, Martin, 1991).

A morfina e outros agonistas μ e δ geralmente diminuem a secreção de ácido clorídrico, contudo também podem estimular a produção por ativação de receptores nas células parietais ou indiretamente, aumentando a secreção de somatostatina do pâncreas e reduzindo a liberação de acetilcolina. A motilidade gástrica pode ser sensivelmente diminuída, aumentando o tempo de esvaziamento gástrico e havendo a possibilidade de refluxo esofágico. No intestino delgado a digestão alimentar é retardada e devido à melhor absorção da água e diminuição das secreções intestinais o conteúdo torna-se mais viscoso. No intestino grosso, a diminuição das ondas peristálticas e o retardo na passagem das fezes acabam por ressecá-las. Somando-se o aumento do tônus do esfíncter anal, a redução do reflexo de resposta de relaxamento à distensão anal e o ressecamento das fezes têm-se a constipação intestinal (Jaffe, Martin, 1991; Gutstein, Akil, 2003).

O efeito nauseante e emético são efeitos indesejados causados pela ativação direta da zona de deflagração do quimiorreceptor da êmese, no bulbo. Todos os opióides μ -agonistas usados clinicamente possuem algum grau desse efeito (Jaffe, Martin, 1991).

As alterações endócrinas incluem a inibição do hormônio de liberação das gonadotrofinas, do fator de liberação das corticotropinas e conseqüente diminuição da concentração circulante do hormônio luteinizante, do hormônio estimulante dos folículos, ACTH e β -endorfinas. As concentrações de testosterona e do cortisol no plasma também caem devido à redução de hormônios tróficos da hipófise. Opióides μ aumentam a concentração de prolactina no plasma e tendem a ter efeitos antidiuréticos no homem. De modo oposto, os agonistas κ inibem a liberação de hormônio antidiurético e provocam a diurese. Efeitos em músculos lisos, ureter e bexiga urinária, também podem interferir na diurese por aumento do tono da amplitude das contrações do ureter somado à redução do fluxo urinário, tornando o ureter sem ação (Jaffe, Martin, 1991; Gutstein, Akil, 2003). A impotência sexual é outro efeito possível.

No sistema cardiovascular, os opióides podem produzir efeitos como vasodilatação periférica, resistência periférica reduzida e inibição dos reflexos barorreceptores. Podem ocorrer hipotensão ortostática e desmaios quando o doente se encontra com a cabeça levantada. Os opióides podem provocar a liberação de histamina, que tem participação ativa na hipotensão e pode provocar prurido. Também há bloqueio do reflexo de vasoconstrição pela PCO_2 aumentada (Jaffe, Martin, 1991; Gutstein, Akil, 2003).

Alterações no sistema imune estão sendo estudadas e algumas pesquisas indicam efeito supressor devido ao opióide, mas ainda há pouca evidência concreta sobre essa alteração (Gutstein, Akil, 2003).

1.2.1.1. Opióides e o efeito modulador da dor

A administração de opióides produz inibição da atividade periférica, espinal e supra-espinal. Embora o processo nócico periférico e espinal de modulação da dor estejam descritos na literatura, a ação central dos opióides, tanto na analgesia como em outros efeitos, é ainda tema de muitos estudos (Jensen, 1997).

Estudos com microinjeções de opióides em regiões específicas do encéfalo têm sido úteis para demonstrar efeitos antinociceptivos e motores. A administração de opióides na região ventro-rostral da medula (núcleo magno da rafe e estruturas adjacentes) sugere que há atenuação da resposta para o estímulo nócico, mediado tanto por sítios opióides μ

quanto δ . A administração de opióides bilateralmente na formação reticular mesencefálica produz analgesia comportamental moderada mediada por receptores agonistas μ . Estudos sobre a substância cinzenta periaquedutal indicam que há supressão das respostas mediadoras espinhal e supra-espinhal, indicando efeito em duas regiões distintas mediadas somente por receptores ligandos μ . Trabalhos sobre efeitos dos opióides no tálamo e córtex têm falhado nos testes nociceptivos clássicos. O menor efeito tem sido observado no sistema límbico (núcleo accumbens e núcleo arqueado); entretanto, injeções bilaterais de morfina na amígdala podem induzir efeitos seletivos supra-espinhais em vários aspectos emocionais e reduzir o componente afetivo da dor (Jensen, 1997).

Os mecanismos pelos quais os opióides alteram o processo doloroso no SNC são diversos e muitas teorias foram e estão sendo desenvolvidas.

Considerando-se aquelas teorias que possuem embasamento experimental, imagina-se que os opióides possam aumentar o controle descendente, exercendo ação moduladora do estímulo doloroso na medula espinhal pela liberação de monoaminas e redução da atividade nóxica nos neurônios do corno dorsal.

Os opióides podem também inibir a liberação de substâncias excitatórias dos neurônios pré-sinápticos por meio do bloqueio dos canais de cálcio ou hiperpolarização dos neurônios pós-sinápticos por meio da abertura dos canais de potássio. Além disso, podem inibir diretamente o estímulo nóxico pelo possível envolvimento de sistemas monoaminérgicos ascendentes (dopaminérgico, noradrenérgico e serotoninérgico) no processamento da emoção, que por sua vez modula a atividade desses sistemas e altera a atividade nóxica da morfina. A inibição indireta da projeção do neurônio para o encéfalo devido ao efeito antinociceptivo do opióide mediado por receptores localizados na medula e a inibição direta do estímulo nóxico no sistema nervoso por meio da ativação de receptores opióides pré-sinápticos para o sistema espinobulbar são outros possíveis mecanismos de ação. Ainda, os opióides podem interferir na modulação ascendente que tem a capacidade de alterar a atividade neuronal em vários locais do encéfalo e ocasionar inibição cortical ou talâmica pela união de receptores opióides no núcleo talâmico lateral, medial e áreas corticais. Pode ocorrer hiperpolarização dos efeitos dos opióides na atividade neuronal o que leva à associação de que parte dos efeitos antinociceptivos pode

estar relacionada à inibição tóxica direta de neurônios no córtex e no diencéfalo (Jensen, 1997).

1.2.2. Farmacocinética: absorção, distribuição e eliminação

A absorção dos opióides é total no trato gastrointestinal. Porém, opióides lipofílicos são mais bem absorvidos pela mucosa nasal ou bucal, e aqueles com maior lipossolubilidade podem ser absorvidos transdermicamente.

A administração oral de uma certa dose de opióide proporciona um efeito menor do que sua administração parenteral devido à fase inicial do metabolismo hepático. A biodisponibilidade¹ das preparações orais de morfina é de aproximadamente 25% e o tempo de efeito varia com a via de administração, no entanto, ela é maior na administração oral. Na terapia intravenosa o efeito dos opióides é imediato, mas compostos mais lipossolúveis agem mais rapidamente após administração subcutânea pela velocidade de absorção e passagem para o SNC (Jaffe, Martin, 1991).

A distribuição dos opióides, em concentração terapêutica, é feita por ligação de aproximadamente 45% a proteínas plasmáticas (Vree, Verwey-Van Wissen, 1992). Alguns estudos apontam a média do clearance da morfina entre $9,2 \text{ ml kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ a $28,1 \text{ ml kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$, média de eliminação de meia vida² de 1,4 horas a 3,4 horas e a média de volume de distribuição de $2,1 \text{ L kg}^{-1}$ a $4,0 \text{ L kg}^{-1}$ (Säwe, Dahlström, Paalzow, Rane, 1981; Osborne, Joel, Trew, Slevin, 1990). A principal via de metabolismo da morfina é a interação com o ácido glicurônico e o fígado aparece como o principal local de biotransformação (Gutstein, Akil, 2003). Contudo, estudos apontam que, embora em menor concentração, a morfina também é encontrada nos rins e encéfalo (Yue, Odar-Cederlöf, Svensson, Säwe, 1988). Cerca de 90% é convertida em metabólitos, principalmente morfina-3-glicuronídeo (45% a 55%) e morfina-6-glicuronídeo (10% a 15%). Também são produzidos outros metabólitos menores como o morfina-3,6-diglicuronídeo, morfina-3-etero sulfato, normorfina,

¹ “Magnitude com a qual um fármaco atinge seu local de ação ou um líquido biológico a partir do qual o fármaco tenha acesso ao seu local de ação. Ex: se um fármaco for metabolizado no fígado ou eliminado pela bile, parte da forma ativa será inativada ou desviada antes que se possa atingir a circulação geral e ser distribuída para os seus locais de ação. Assim, sua biodisponibilidade será diminuída de acordo com a capacidade metabólica ou excretora do fígado” (Benet, Mitchell, Sheiner, 1991).

normorfina-6-glicuronídeo, normorfina-3-glicuronídeo e codeína (Christrup, 1997). Finalmente é eliminada pelos rins e pequena parte pela via biliar.

Dos metabólitos, apenas o morfina-6-glicuronídeo e o normorfina ligam-se a opióides receptores e possuem propriedades analgésicas, mas somente o primeiro apresenta-se em concentração plasmática clinicamente relevante. O metabólito morfina-3-glicuronídeo, embora em maior proporção, não possui afinidade por receptores opióides e, portanto, nenhuma atividade analgésica (Christrup, 1997). Alguns pesquisadores discutem se esse metabólito pode contribuir para efeitos excitatórios ou antagônicos à morfina (Gutstein, Akil, 2003).

Christrup (1997) avaliou estudos sobre os metabólitos da morfina e concluiu que o morfina-6-glicuronídeo demonstrou maior efeito analgésico em animais e humanos. Também observou que, na comparação de doses equianalgésicas com a morfina, esta apresenta menor efeito na depressão respiratória, no trânsito intestinal e na indução de náusea e vômitos. Nessa mesma avaliação o autor conclui que o morfina-3-glicuronídeo não possui efeito analgésico, mas causa hiperalgesia, alodínea e hiperatividade em ratos e é sugerido como antagonista da antinocicepção e da depressão ventilatória causada pela morfina.

1.3. Ações dos opióides na função cognitiva de pessoas sadias e com dor crônica

O levantamento bibliográfico para identificação de estudos no tema ações dos opióides sobre a função cognitiva foi realizado nos dias 10 e 11 de março de 2004, por meio da consulta às bases de dados completas *Psiperiodicos*, *Publmed*, *Medline*, *Lilacs*, *Cinahl*, *Cochrane*, *Web of Science*, *Psyinfo*, *Dissertation Abstracts*, *Drug Information e Evidence Based Medicine*. As palavras-chaves utilizadas foram *opioids*, *opiates*, *narcotics*, *cognitive impairment*, *cognitive dysfunction*, *cognitive disorders* e *pain*. Foram levantadas 150 referências. Excluíram-se as repetidas, as que não se referiam especificamente ao assunto em questão e as que não foram publicadas em inglês. Resultaram 51 artigos.

² “É o tempo que leva para a concentração plasmática ou a concentração da substância no corpo ser reduzida em 50%” (Benet, Mitchell, Sheiner 1991).

Destes, vinte e um são estudos descritivos ou ensaios com pessoas sadias ou com doentes que receberam opióides.

Com a crescente utilização de opióides no tratamento da dor, vários estudos derivados de observações clínicas têm relatado a interferência dessa droga na função cognitiva de seres humanos. Apresentam-se os estudos realizados com voluntários sadios que procuraram estabelecer os efeitos de opióides em funções cognitivas e fisiológicas e, na sequência, os feitos com doentes com dor crônica de origem não oncológica e com dor crônica de origem oncológica.

1.3.1. Ações dos opióides na função cognitiva de pessoas sadias

Em um estudo randomizado e duplo cego realizado com doze voluntários sadios, sem história de dependência de drogas e de consumo de bebida alcoólica superior a uma vez por semana, foram analisados os efeitos de 0,0 mg, 0,25 mg, 5 mg e 10 mg/70 kg de morfina intravenosa injetada num intervalo de 15 segundos. Foram programadas quatro sessões espaçadas, no mínimo, por uma semana. Os indivíduos foram submetidos a exames laboratoriais para confirmação de que não utilizavam nenhuma droga que pudesse interferir nos resultados. Instrumentos para a avaliação do humor e efeitos dos opióides sobre a função cognitiva e psicomotora foram utilizados. A avaliação ocorreu antes, imediatamente após a aplicação da droga e até cinco horas, em intervalos variáveis de 5, 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105, 120, 150, 180, 210, 240, 270 e 300 minutos após a aplicação da morfina. A opinião dos doentes quanto aos efeitos provocados pela morfina foi de que se sentiam mais eufóricos, bêbados e sedados. Em relação aos efeitos colaterais referiram rubor, boca seca e perturbação auditiva como zumbido. Os aspectos psicomotores como tempo de reação, processamento de informação e concentração foram lentificados pela morfina e também foi observada exoforia. Muitos efeitos foram dose dependentes e outros variaram com o tempo. Alguns apareceram logo após a injeção de morfina e dissiparam-se ao longo do tempo. A única alteração fisiológica observada foi a miose, retornando ao normal após cinco horas. Os autores fizeram uma análise comparativa com outros estudos sobre o efeito da morfina e observaram que esta tem efeitos diferentes entre voluntários sadios e pessoas com história de dependência de opióides (Zacny, Lichtor, Flemming, Coalson, Thompson, 1994).

Em um estudo randomizado e duplo-cego com dez pessoas sadias (média=31 anos), foram avaliados os efeitos cognitivos e psicomotores ocasionados por doses repetidas de dextropropoxifeno e morfina via oral. Nenhum dos voluntários fumava, utilizava algum tipo de droga ou fazia uso de algum medicamento. Todos foram submetidos a exame físico e bioquímico do sangue e urina. Foram comparados quatro tipos de tratamento: dextropropoxifeno napsilato 100 mg, sulfato de morfina 10 mg, lorazepam 0,5 mg e placebo. Cada sujeito recebeu quatro doses de cada tratamento em intervalos de quatro horas, em estudos separados por no mínimo uma semana. Todos foram admitidos na noite anterior ao estudo e supervisionados até 24 horas após a última dose do medicamento. Foram excluídos da alimentação cafeína e outros estimulantes. Uma bateria de testes computadorizados foi utilizada para a avaliação que ocorreu no dia anterior à administração dos fármacos e 4, 8, 12, 26, 30 e 36 horas após a primeira dose. Os testes incluíam avaliação do estado de vigília, do tempo de reação simples, do tempo de reação de escolha, da memória, da memória verbal imediata e tardia, do reconhecimento de palavras, do reconhecimento de figuras e da distinção entre estímulos sensoriais. Medidas subjetivas para avaliação de vigília, calma e satisfação foram feitas por meio de escalas visuais analógicas e também foram questionados sobre a ocorrência de efeitos colaterais. Oito voluntários concluíram todos os quatro tratamentos, dois tiveram náusea, vômito e enxaqueca com o dextropropoxifeno e acabaram sendo eliminados do estudo com morfina. Os resultados demonstraram que o lorazepam interferiu na velocidade da resposta, reduzindo-a ao longo do tempo e aumentou o efeito tranquilizante em avaliações após 8 e 16 horas. O dextropropoxifeno interferiu no tempo de reação e no reconhecimento da figura. O grupo que recebeu morfina teve melhor desempenho nos testes de tempo de reação, excetuando os tempos de 26 horas e de 36 horas, nos quais ocorreu maior lentidão do tempo de reação simples (16h $P=0,051$, 36h $P<0,01$). Houve diminuição da sensibilidade do exame de memória (12h $p<0,005$), lentidão da velocidade da memória (16h $p<0,02$) e aumento da tranquilidade subjetiva (8h $P<0,05$) (O'Neill, Hanks, Simpson, Fallon, Jenkins, Wesnes, 2000).

Em outro estudo randomizado e duplo-cego, doze voluntários sadios (oito homens, com média de idade de 36 anos) foram submetidos a quatro tipos de tratamento: sulfato de morfina 10 mg, sulfato de morfina 15 mg, lorazepam 1 mg e placebo. Todos foram submetidos a exame hematológico e bioquímico da urina para pesquisa de drogas. Nenhum

utilizava algum medicamento, álcool, droga ou fumava. O mesmo teste computadorizado descrito no estudo anterior (O'Neill, Hanks, Simpson, Fallon, Jenkins, Wesnes, 2000) foi utilizado antes da ingestão do fármaco e após 1, 2, 4, e 6 horas. As drogas foram administradas separadamente por uma semana. No dia do estudo foi permitido um lanche pela manhã e um almoço leve sem cafeína. Todos os sujeitos terminaram o estudo e observou-se que o lorazepam diminuiu a atenção e a memória. A morfina apresentou um efeito menos intenso, mas significativo do ponto de vista disfuncional na memória secundária após uma hora. Também houve redução significativa da habilidade de distinguir estímulos sensoriais discretos em quatro horas ao lorazepam. A morfina em 15 mg ocasionou aumento da precisão no teste do tempo de reação de escolha após 2, 4 e 6 horas. Os autores concluem que os prejuízos cognitivos e motores ocasionados pela morfina são mínimos quando aplicados em doses isoladas e a utilização em administrações repetidas deve ser investigada (Hanks, O'Neill, Simpson, Wesnes, 1995).

Dezesseis voluntários sadios (média de 25 anos) foram estudados quanto aos efeitos de três opióides agonistas de receptor μ . Os voluntários foram avaliados quanto ao uso de drogas, problemas com consumo de álcool ou desordem mental. O estudo randomizado, controlado e duplo cego foi conduzido em quatro sessões espaçadas por uma semana. Cada sessão teve a duração aproximada de 7,5 horas. Os indivíduos receberam doses intravenosas cumulativas de morfina (0,25, 7,5 e 17,5 mg/kg), hidromorfina (0,33, 0,98 e 2,28 mg/kg), meperidina (17,5, 52,5 e 122,5 mg/kg) e solução salina. As doses foram baseadas no uso clínico das mesmas, sendo que a maior dose é a mesma prescrita rotineiramente para o controle da dor pós-operatória e a menor dose corresponde a um quarto desta. Embora tenham sido usados fármacos diferentes, as doses foram consideradas equianalgésicas. Foram avaliados efeitos subjetivos dos fármacos por meio de teste computadorizado (*The Addiction Research Center Inventory*), efeitos subjetivos dos opióides (*Opiate Adjective Checklist*), opinião sobre o efeito do medicamento (*The Drug Effect/Liking*), efeitos colaterais e performance psicomotora e cognitiva (*The Maddox-Wing Test*, coordenação da mão e olho, reação auditiva, razão-lógica, capacidade de processamento da informação/concentração) e medidas fisiológicas como frequência cardíaca, pressão sanguínea, saturação do oxigênio arterial, frequência da respiração e miose. Após a primeira injeção, as seguintes foram injetadas após 60, 120 e 180 minutos. As avaliações foram feitas antes dos medicamentos e 30 minutos após cada injeção.

Encontrou-se que a meperidina produziu efeitos mais intensos logo após a administração, que se dissipou rapidamente. A morfina produziu efeitos leves, porém associados com efeitos indesejados desagradáveis. A hidromorfina teve efeitos mais intensos que a meperidina e recuperação mais vagarosa. A hidromorfina e a morfina tiveram relação significativa com a exoforia. Todos os opióides em dose elevada produziram erros na coordenação entre mão e olho. Quanto ao processamento da informação/concentração e tempo de reação a estímulo auditivo, a morfina foi a que produziu menor efeito disfuncional. Quanto às medidas fisiológicas, a morfina e a hidromorfina tiveram maior efeito de miose que a meperidina (fármaco x tempo: $p < 0,001$) e somente a morfina apresentou diferença significativa ($P < 0,05$) em relação ao placebo quanto à frequência respiratória e pulso em algumas avaliações (Walker, Zacny, 1999).

Outro estudo semelhante, randomizado e controlado, avaliou os efeitos subjetivos, psicomotores e cognitivos da pentazocina comparada ao uso de pentazocina associada com morfina. Dezesseis voluntários, com idade entre 21 e 39 anos, sem história prévia de abuso de drogas, álcool e desordem mental compuseram a amostra. Receberam doses intravenosas de 0 mg, 7,5 mg, 15 mg ou 30 mg/70 kg de pentazocina e 10 mg/70 kg de morfina em cinco sessões de aproximadamente 360 minutos de duração cada uma, espaçadas por uma semana. Os voluntários foram instruídos quanto à dieta e a proibição do uso de drogas. Teste toxológico foi realizado antes de cada sessão; para as mulheres também foram realizados testes de gravidez. A avaliação foi feita por meio dos mesmos instrumentos citados no estudo anterior, aplicados antes de cada injeção e após 15, 60, 120, 180, 240 e 300 minutos. A pentazocina produziu efeitos disfóricos subjetivos de grande magnitude, alta frequência de adjetivos atribuídos a seus efeitos como sonolência, sudorese e náusea e aumento dos escores para dificuldade de concentração. Também induziu miose, mas a morfina teve maior efeito neste item. A pentazocina causou disfunção cognitiva significativa quanto ao *Maddox Wing Test* (convergência dos olhos), teste de pensamento lógico, teste de memória e teste de processamento da informação e concentração, ocorrendo 15 a 180 minutos após a administração. Quanto aos aspectos fisiológicos, à aplicação do *Tukey Post-Hoc Test* não foram observadas diferenças entre as substâncias. O estudo concluiu que, em muitas comparações, a pentazocina induziu maiores efeitos subjetivos e de performance psicomotora relacionados à dose de 30 mg e que 10 mg de

morfina produziu efeitos mínimos, não diferindo do placebo (Zacny, Hill, Black, Sadeghi, 1998).

Seguindo a mesma linha de pesquisa de comparação entre fármacos, foi realizado um estudo duplo cego e randomizado com 16 voluntários sadios com idade entre 21 e 39 anos, sem história de abuso de drogas para comparação de efeitos subjetivos, psicomotores e fisiológicos devido ao uso de nalbufina e morfina intravenosas. Os voluntários foram medicados com doses de 0 mg, 2,5 mg, 5,0 mg ou 10 mg/70 kg de nalbufina ou 10 mg/70 kg de morfina, em cinco sessões de aproximadamente 360 minutos de duração cada uma, espaçadas por uma semana. Foram orientados quanto à dieta e a proibição do uso de drogas. Os participantes também foram submetidos a teste toxológico antes de cada sessão e teste de gravidez. Foram avaliados efeitos subjetivos por meio de teste computadorizado (*The Addiction Research Center Inventory*), efeitos subjetivos dos opióides (*Opiate Adjective Checklist*), opinião sobre o efeito do medicamento (*The Drug Effect/Liking*), efeitos colaterais e performance psicomotora e cognitiva (*The Maddox-Wing Test*, *Digit Symbol Substitution Test*), coordenação da mão e olho, reação auditiva, razão-lógica, capacidade de processamento da informação/concentração, memória e medidas fisiológicas como frequência cardíaca, pressão sanguínea, saturação do oxigênio arterial, frequência da respiração e miose. As avaliações ocorreram antes de cada injeção e após 15, 60, 120, 180, 240 e 300 minutos. As doses de 10 mg de cada substância foram consideradas equianalgésicas. Na comparação de efeitos subjetivos e opinião sobre os fármacos, 10 mg de nalbufina produziu efeitos similares a 10 mg de morfina, inclusive em relação à magnitude do efeito. Sensações como sonolência, frio e sudorese foram relatadas. Nalbufina produziu exoforia e distúrbios na concentração e velocidade motora/mental observados no *Digit Symbol Substitution Test*. Ambas as substâncias causaram miose e diminuição da frequência respiratória. O estudo concluiu que a nalbufina tem efeitos semelhantes aos da morfina, causando os mesmos efeitos subjetivos, psicomotores e fisiológicos (Zacny, Conley, Marks, 1997).

Outro estudo da mesma série foi realizado com 12 voluntários sadios, para comparação dos efeitos subjetivos, psicomotores e fisiológicos do butorfanol e da morfina. Os mesmos procedimentos foram aplicados neste estudo randomizado e duplo cego, seguindo método idêntico ao estudo de Zacny, Conley e Marks (1997). As doses injetadas

foram de 0 mg, 0,5 mg, 1,0 mg ou 2,0 mg/70 kg de butorfanol ou 10 mg/70 kg de morfina. As sensações relatadas para o butorfanol foram de sedação, “fora do ar”, dificuldade de concentração e sudorese, entre outras. As disfunções psicomotoras causadas pelo butorfanol foram relacionadas à dose nos testes de *Maddox Wing Test*, coordenação entre olho e mão e *Digit Symbol Substitution Test*. A morfina não teve efeito no funcionamento psicomotor. Ambos os fármacos produziram miose (Zacny, Lichtor, Thapar, Coalson, Flemming, Thompson, 1994).

Os estudos com pessoas sadias e a administração pontual de opióides mostraram que, de modo geral, os opióides causam alterações cognitivas como aumento da tranquilidade, aumento do tempo de reação, exoforia, lentificação do processamento da informação, dificuldade de concentração e erros na coordenação motora entre olho e mão. Alguns resultados da comparação entre morfina e outros opióides apresentam dados que merecem investigação mais apurada, como a melhoria do desempenho nos testes de tempo de reação.

1.3.2. Ações dos opióides na função cognitiva de doentes com dor crônica de origem não oncológica

Estudos sobre a influência de opióides na função cognitiva de doentes com dor crônica de origem não oncológica também foi objeto de avaliação em estudos recentes.

Em um estudo prospectivo, foi avaliado o impacto cognitivo do uso oral de morfina de liberação prolongada em 28 doentes com dor crônica não oncológica. Testes neuropsicológicos que avaliavam atenção, velocidade psicomotora e memória foram administrados. Dor, qualidade de vida, humor, disfunção da memória subjetiva e efeitos colaterais também foram estudados. A coleta de dados ocorreu antes da prescrição dos opióides e depois de 3, 6 e 12 meses. Dezoito pacientes receberam de 40 a 140 mg/dia de morfina e dez interromperam o tratamento prematuramente, devido aos efeitos indesejados ou ao insuficiente alívio da dor, e foram seguidos como grupo controle. Os resultados demonstraram que não houve interferência negativa em nenhuma variável neuropsicológica durante o tempo de estudo. Houve melhora do processo de informação e velocidade de coordenação motora fina em 6 e 12 meses e houve correlação significativa

com o alívio da dor e melhora do humor (Tassain, Attal, Fletcher, Brasseur, Dégieux, Chauvin, et al, 2003).

Um estudo experimental sobre o declínio de funções cognitivas associadas à terapia com opióides de longa ação foi realizado com uma amostra de conveniência composta por dezenove doentes medicados com opióides de longa ação e dez doentes com tratamento usual no grupo controle, todos com dor crônica não oncológica. Dor, depressão e função cognitiva foram avaliadas por meio do Inventário Multidimensional de Dor, Inventário de Depressão de Beck e uma série de testes neuropsicológicos sobre velocidade psicomotora, memória, atenção, concentração e processamento verbal da informação (*Grooved Pegboard*, *Hopkins Verbal Learning Test*, *Trail Making Test*, *Digit Span* e *Digit Symbol*). A avaliação ocorreu antes e após a estabilização da dose do opióide. Os doentes foram acompanhados por telefone duas vezes por semana nas primeiras três a quatro semanas e vistos mensalmente. Não houve associação entre declínio cognitivo e o opióide. O grupo experimental apresentou significativa melhora no tempo de reação e atenção. Ambos os grupos reportaram menor interferência da dor nas atividades diárias (Haythornthwaite, Menefee, Quatrano-Piacentini, Pappagallo, 1998).

Em outro estudo sobre morfina de liberação prolongada, com seis doentes com dor crônica não oncológica intensa, foram investigadas mudanças subjetivas, comportamentais e neuropsicológicas. O humor e a dor foram avaliados por meio de escalas visuais analógicas. Dor experimental foi induzida por meio de laser e quantificada em escalas de categorias e potenciais cerebrais de evocação. Os testes foram aplicados antes da utilização do medicamento e após a estabilização da dose com o controle da dor. O estado de vigília, tempo de reação e performance cognitiva também foram avaliados por exames de ondas audiométricas e eletroencefalograma. Os resultados mostraram que houve melhora da percepção cognitiva com a administração de morfina, talvez por remoção do estressor mental (Lorenz, Beck, Bromm, 1997).

Cento e seis doentes (idade entre 21 e 70 anos) com dor crônica foram admitidos durante seis meses em um centro para tratamento da dor e constituíram a amostra de um estudo descritivo sobre comparação de efeitos entre benzodiazepínicos e opióides. Da amostra total, 64 doentes tomavam benzodiazepínicos (média=41,8 anos). Foi observado que seis não tomavam nenhum medicamento antes da admissão, vinte e um tomavam só

opióides (média=43,4 anos) e dezoito tomavam só benzodiazepínicos. Os dados foram coletados por meio de escalas que avaliaram a performance verbal, a memória e o desempenho psicomotor (*Wechsler Adult Intelligence Scale*, *Memory Quotient* e *Bender-Gestalt Test*). Não há referência sobre quanto tempo após a prescrição os dados foram coletados. O traçado eletroencefalográfico (EEG) também foi utilizado para avaliação da sedação. Doentes com doença cardiovascular, medicamento psicotrópico agindo sobre o traçado do eletroencefalograma e foco epileptogênico foram excluídos. Os doentes que tomavam benzodiazepínicos tiveram disfunção cognitiva significativa quando comparados aos demais grupos. Nenhum doente que tomava opióides apresentou alterações no eletroencefalograma em comparação com os que tomavam benzodiazepínicos. Aqueles que faziam uso concomitante de opióides e benzodiazepínicos tiveram uma diferença significativa no EEG e disfunção cognitiva em relação aos que só usavam opióides (Hendler, Cimini, Ma, Long, 1980). As funções cognitivas prejudicadas não estão detalhadas no artigo.

Um estudo multicêntrico e longitudinal foi realizado com 114 doentes com dor lombar com o objetivo de avaliar os efeitos neuropsicológicos do uso prolongado de oxicodona e acetaminofeno via oral ou fentanil transdérmico. Foram excluídos do estudo aqueles que possuíam história ou suspeita de abuso de drogas e álcool, doença cardíaca ou respiratória, desordem psiquiátrica e as mulheres grávidas, entre outros. Os doentes foram entrevistados antes e 90 e 180 dias após o tratamento. Os instrumentos utilizados avaliavam dados demográficos, depressão (Inventário de Depressão de Beck), limitações físicas/sociais/laborativas/psicológicas e percepções gerais sobre saúde (*SF-36 Health Status Survey*), habilidade intelectual (*Digit Symbol Substitution Test*) e disfunção neurológica (*Trail Making - Test Form B*). A média de dose de oxicodona e acetaminofeno por dia foi de $32,7\text{mg} \pm 12,8$ para os primeiros noventa dias e $38,2\text{mg} \pm 12,8$ para os subsequentes. A média de dose de fentanil foi de $42,6\mu \pm 19,0$ e $43\mu \pm 21,7$, respectivamente. Os resultados demonstraram que, após 90 dias do início do tratamento, 72,4% dos doentes melhoraram a performance nos testes que avaliavam habilidade intelectual e disfunção neurológica. Na segunda avaliação, alguns dados foram excluídos por problemas operacionais, restando 96 doentes para a análise. Destes, 74% tiveram melhores escores nos testes de habilidade intelectual e 81,1%, no teste de disfunção neurológica. A dor diminuiu de intensidade entre a primeira avaliação e a segunda, embora

os testes não tenham revelado correlações significativas (Jamison, Schein, Vallow, Ascher, Vorsanger, Katz, 2003).

A capacidade para dirigir veículos também foi estudada em 16 doentes com dor crônica não oncológica em tratamento com opióides via oral. Um grupo de 327 doentes com comprometimento cerebral participantes de estudo semelhante, porém submetidos à testes de direção diferentes, foi utilizado para comparação. Os doentes selecionados não possuíam problemas neurológicos, faziam uso de opióides de liberação prolongada há pelo menos 6 meses, não utilizavam outros medicamentos que pudessem afetar a cognição, possuíam acuidade visual adequada e licença para dirigir. A avaliação incluiu exame da visão, atenção e velocidade de processamento da informação (*Digit Symbol-subtest/Wechsler Adult Intelligence Scale-revised, Trail Making Test Part A*), percepção espacial e memória visual. Os doentes foram submetidos a uma pré-avaliação, a uma avaliação em que os doentes sentavam-se em um simulador que reproduzia a atividade de dirigir e a uma avaliação observacional do comportamento apresentado durante a simulação. Os resultados apontaram que não houve diferenças significativas entre os grupos na pré-avaliação e nos testes neuropsicométricos. Os doentes com dor crônica tiveram melhor desempenho na avaliação observacional, porém foram mais impulsivos e tiveram grande dificuldade em seguir as instruções (Galski, Williams, Ehle, 2000).

Os estudos sobre a administração de opióides em doentes com dor crônica não oncológica indicaram que as funções cognitivas como o processo de informação, velocidade motora, tempo de reação e atenção melhoram ao longo do tratamento. Houve referência à melhora da habilidade intelectual e disfunção neurológica em alguns trabalhos.

1.3.3. Ações dos opióides na função cognitiva de doentes com dor crônica de origem oncológica

A utilização de opióides no controle da dor crônica oncológica e seus efeitos sobre a função cognitiva, embora pouco explorada, constituem outra vertente de pesquisa. De acordo com Daeninck e Bruera (1999) altas doses de opióides, tratamento prolongado com opióides, cognição no limite funcional/*delirium*, desidratação, falência renal, drogas psicoativas e idade avançada são comuns em doentes com doença oncológica e

representam fatores de risco para a indução de neurotoxicidade induzida por opióides (disfunção cognitiva, sedação intensa, alucinação, ataques de mioclonia e hiperalgesia).

Segundo Bruera e Pereira (1998), muitos doentes tratados pela primeira vez com analgésicos opióides para dor oncológica acabam desenvolvendo uma sedação transitória ou falência cognitiva. Podem até sofrer alucinações visuais ou táteis e mudanças no humor. Casos de alucinações visuais em doentes com câncer recebendo opióides foram descritos na literatura, porém sem alteração do estado cognitivo avaliado pelo Mini-exame do Estado Mental (Bruera, Schoeller, Montejo, 1992).

Em um estudo sobre a farmacoterapia dos opióides no manejo da dor oncológica foram examinadas a seleção do fármaco e a via de administração de cem pacientes internados (média=53 anos) durante catorze semanas. A avaliação foi realizada por meio de anotações médicas e auto-relato dos doentes. Entre as principais causas para modificar e melhorar o tratamento, 25% delas deveram-se à ocorrência de efeitos colaterais como náusea, vômito, alucinação, mioclonia e alteração cognitiva. A alteração cognitiva foi observada em 25% dos doentes e entre aqueles que faleceram (n=16) a terapia foi associada com disfunção cognitiva em 43,8% (Cherny, Chang, Frager, Ingham, Tiseo, Popp, et al, 1995). Não há referências de quais são as alterações cognitivas.

Os efeitos indesejáveis da concentração de morfina-6-glicuronídeo (M-6-G) em doentes com câncer também foram objeto de estudo. Neste trabalho foram avaliadas as concentrações plasmáticas de morfina e morfina-6-glicuronídeo e observada a presença de disfunção cognitiva leve a moderada ou mioclonia em 109 doentes, com média de idade de 51,5 anos, que receberam morfina oral (n=71) ou parenteral (n=38). A presença de disfunção cognitiva foi analisada pela relação da frequência molar M-6-G/morfina, idade, dose, uso de outras drogas de ação central, função renal, função hepática e lactato desidrogenase (LDH). A média da dose de morfina foi de 486 mg para o grupo com dose oral e 931 mg para o grupo parenteral. A média molar de M-6-G/morfina foi de 6,1 ($\pm 18,2$) para o grupo com dose oral e 2,7 ($\pm 4,16$) para o grupo parenteral. Houve correlação positiva e significativa entre a razão M-6-G/morfina, níveis de uréia nitrogenada no sangue ($r=0,4$; $P<0,001$) e creatinina ($r=0,45$; $P<0,001$). Houve associações significativas entre disfunção cognitiva, aumento da idade e níveis elevados de bilirrubina e LDH. Não houve

associação significativa entre a relação M-6-G/morfina e disfunção cognitiva ou mioclonia (Tiseo, Thaler, Lapin, Inturrisi, Portnoy, Foley, 1995).

Em um estudo canadense foram revisados 61 doentes internados com dor oncológica e foi analisada a distribuição circadiana de doses extras de analgésicos opióides. A coleta foi retrospectiva em 27 casos e prospectiva em 34. Todos os doentes possuíam função cognitiva normal na fase de inclusão no estudo, confirmado pelo Mini-exame do Estado Mental. As doses extras foram administradas no subcutâneo por meio de um injetor parenteral próprio do hospital e a avaliação ocorreu nos primeiros dez dias. Os doentes foram divididos em três grupos. O primeiro foi formado por aqueles que receberam mais de 65% de dose extra durante o dia (10 a 22 horas); o segundo, por aqueles que receberam mais de 65% de sua dose extra à noite (22 a 10 horas); e o terceiro grupo foi composto por doentes que receberam entre 35% e 65% de sua dose extra de opióides durante o dia (sem variação circadiana). Um total de 1322 doses extras foi administrado no período de 610 dias, cada internado recebeu em média $2,17 \pm 1,6$ doses extras por dia. Doses extras de opióides foram administradas em 76% durante o dia, mas infelizmente não foi possível estabelecer a razão para essa variação. Dor incidental e disfunção cognitiva não foram apresentadas por nenhum dos avaliados (Bruera, Macmillan, Kuehn, Miller, 1992).

Clemons, Regnard e Appleton (1996) discutiram em seu trabalho que o estado de vigília e a função cognitiva são destaques nos principais estudos sobre o tema, porém são de difícil avaliação devido à complexidade do tratamento instituído, doença oncológica avançada e distúrbios bioquímicos e fisiológicos. Examinaram três grupos de doentes: voluntários sadios ($n=16$); doentes com câncer avançado, internados e ambulatoriais, que não utilizavam opióides ($n=6$); e doentes com câncer avançado, internados e ambulatoriais, que usavam dose estável e regular de sulfato de morfina ($n=7$). Os doentes foram submetidos a uma bateria de testes, cinco a seis vezes, que avaliava a capacidade de leitura/pronúncia, memória, concentração/pensamento, tempo de reação, tempo de reação para a escolha, sentimentos subjetivos quanto ao efeito do medicamento e humor. Em relação às variáveis estudadas, apenas os testes de avaliação subjetiva detectaram diminuição do estado de alerta, redução da sensação de estar bem e de se sentir ativo, maior sensação de depressão e ansiedade, menor concentração e maior dor em doentes que

faziam uso de morfina. Na comparação de doentes com câncer sem uso de opióides e aqueles com uso de opióides, observou-se que a morfina praticamente não causa alteração cognitiva. As alterações parecem ser devido ao câncer.

Em um trabalho com doentes com câncer, divididos em grupo controle (n=25 sem dor e sem opióides) e intervenção (n=24 em uso de morfina oral), foram avaliados os efeitos do uso de morfina em dose estável por pelo menos duas semanas. Testes desenhados especificamente para avaliação de funções psicomotoras (atenção, concentração, reação motora, tempo de reação, entre outros) necessárias para dirigir veículos foram aplicados. Os resultados indicaram que os doentes em uso de morfina tiveram efeitos leves na função psicomotora quando comparados aos doentes que não usavam morfina, porém não significativos (Vainio, Ollila, Matikainen, Rosenberg, Kalso, 1995). Talvez a própria doença produza efeitos na cognição não observados no estudo por falta de um grupo controle formado por voluntários sadios. É possível, ainda, que doentes com dor crônica desenvolvam tolerância com o tempo de uso do opióide e a restrição de dirigir seja desnecessária (Zacny, 1996). Em um estudo de revisão sobre o mesmo assunto concluiu-se que a maioria dos estudos analisados parecem indicar que os opióides não interferem na habilidade de dirigir (Fishbain, Cutler, Rosomoff, Rosomoff, 2003).

Cento e trinta doentes com doença oncológica constituíram um estudo transversal composto para se estudar os efeitos dos opióides orais no desempenho neuropsicológico. O grupo controle (grupo 1) foi constituído por 40 doentes que não ingeriam opióides e estavam em condição de atividade normal. Os demais grupos foram formados por doentes sem condições de trabalhar: 19 doentes sem dor e sem opióides (grupo 2); 19 doentes com dor e sem opióides (grupo 3); 31 doentes com dor e recebendo dose estável de morfina (grupo 4a); e 21 doentes sem dor e recebendo dose estável de opióides (grupo 4b). Foram avaliadas a intensidade da dor, sedação, dose dos opióides, tempo de ingestão da última dose para cada avaliação e efeitos colaterais. Os testes neuropsicológicos incluíram tempo de reação, tempo de digitação, memória e atenção. Os resultados mostraram de forma significativa que o grupo 1 teve tempo de reação mais rápido que os grupos 2, 4a e 4b e também foi mais rápido na digitação que os grupos 3 e 4a. Em relação à memória e atenção, os grupos 1 e 4b foram melhor que o grupo 4a. Em relação à dor, os grupos 2 e 4b foram melhor na avaliação da memória e atenção que os grupos 3 e 4a. Os doentes sem dor

(grupo 2 e 4b) foram melhor do que aqueles com dor (3 e 4a). Os autores concluíram que o uso prolongado de opióides não interfere em funções cognitivas, mas a dor por si só pode-se tornar fator causal de disfunção cognitiva (Sjögren, Olsen, Thomsen, Dalberg, 2000).

O tempo de reação, avaliação subjetiva sobre o efeito do opióide e a intensidade da dor foram estudados em catorze doentes com doença oncológica que ingeriam de 130 mg a 400 mg/dia de morfina via oral e, subsequentemente, 32 mg a 240 mg de morfina via epidural há pelo menos duas semanas. O grupo de doentes teve o tempo de reação lentificado em relação ao grupo controle de indivíduos sadios (n=20). Quanto às vias de administração não houve diferença. Entretanto, os doentes ingeriam diversas combinações de opióides e o período de avaliação foi muito variável – 1 hora a 6,5 horas após a última dose – o que dificulta a interpretação dos dados (Sjögren, Banning, 1989).

Pita (1998) realizou um estudo com 20 doentes com dor intensa devido ao câncer com o objetivo de avaliar os efeitos da administração intraventricular de morfina na função neuropsicológica. Esses doentes já haviam sido tratados com outros métodos sem sucesso. A dose inicial de sulfato de morfina foi de 0,25 mg a cada 24 horas. A dose foi aumentada progressivamente em 0,25 mg quando necessário para atingir a analgesia desejada. Doses maiores (2,5 a 4,0 mg) foram necessárias em 50% dos doentes após um mês. Os testes foram aplicados um dia antes do procedimento para implantação do sistema de liberação do medicamento intraventricular, no primeiro dia do uso do sistema, uma semana após a operação e após três meses. Os testes usados foram o *Wechsler Memory Scale*, o *Beck Depression Tests*, o *NAI-Figuren Test* e um teste formulado pelo próprio pesquisador. A analgesia foi considerada ótima por 80% dos doentes. Diferenças foram encontradas entre as avaliações antes e após o uso do sistema; os doentes apresentaram declínio nos testes verbais e não verbais de memória recente, que incluem vigilância, atenção e processamento da informação.

Os estudos com doentes com dor crônica de origem oncológica apresentam resultados controversos quanto à influência dos opióides na cognição. Alguns relatam não haver relação significativa entre o uso de opióides e disfunções cognitivas, outros descrevem diminuição da atenção, prejuízo da memória, lentificação do tempo de reação e da velocidade de coordenação motora, entre outros não descritos.

Analisando-se os estudos mencionados sobre dor oncológica e capacidade cognitiva percebe-se que a disfunção cognitiva pode ser classificada em duas categorias, de acordo com a etiologia. A primeira devido a fatores relacionados à própria doença e a segunda, por fatores derivados do tratamento com opióides.

1.4. Princípios do tratamento com opióides na dor oncológica

Os opióides são utilizados para o controle da dor aguda e da dor crônica, devido à sua propriedade analgésica.

Na dor aguda a administração de opióides ocorre frequentemente via parenteral e tendem a diminuir ao longo do período de convalescença.

Nos casos de dor crônica, a Organização Mundial da Saúde preconizou a utilização da escada analgésica, na qual as dores de intensidade moderada e intensa devem ser tratadas com opióides fracos e fortes adicionando-se antiinflamatórios e adjuvantes (World Health Organization, 2006). Os opióides fracos mais utilizados são a codeína, o tramadol e o propoxifeno. O inadequado controle da dor com a utilização desses fármacos sugere a introdução de opióides fortes no tratamento. A primeira droga de escolha é a morfina e as doses eficazes variam para cada indivíduo. Não há dose limite e os efeitos colaterais são os fatores limitantes da terapêutica. Existem diversas apresentações para a morfina, assim como várias vias de administração – oral, sub-lingual, retal, transdérmica e parenteral, entre outras – o que facilita o manejo desses fármacos. Há comprimidos de absorção normal, cápsulas com microgrânulos, comprimidos de absorção cronogramada e em ampolas (Ministério da Saúde, Instituto Nacional de Câncer, 1997; Gozzani, 2003; Nicholson, 2003).

Em situações de difícil controle da dor e ou de difícil manejo dos efeitos indesejados da morfina, outros opióides podem ser administrados como a hidromorfona, a oxicodona, a metadona e o levorfanol, entre outros (Ministério da Saúde, Instituto Nacional de Câncer, 1997). Entretanto, existem diferenças nas propriedades farmacológicas (tempo de ação, meia-vida, efeitos adversos, etc) que devem ser avaliadas antes da prescrição.

A utilização de analgésicos para o controle da dor, inclusive a oncológica, deve seguir os princípios de administração oral sempre que possível, de administração do medicamento em intervalos fixos e doses adicionais para situações de dores súbitas e intermitentes, de utilização da escada analgésica, de individualização da dose para a necessidade de cada doente e de atenção ao detalhe de manter o esquema analgésico adequado à rotina do doente para proporcionar equilíbrio entre o efeito analgésico e o efeito indesejado (Ministério da Saúde, Instituto Nacional de Câncer, 1997; Nicholson, 2003).

A crescente utilização de opióides e a recente preocupação com seus efeitos na função cognitiva estão resultando em estudo de derivados da anfetamina para controle dos efeitos sedativos (Sjögren, 1997).

Partindo-se do princípio que disfunção cognitiva é uma complicação freqüente do câncer avançado e pode ocorrer na vigência do uso de opióides, foi desenvolvido um estudo duplo-cego controlado sobre efeitos neuropsicológicos do metilfenidato em vinte doentes (média de idade 55 anos) recebendo infusão contínua de morfina, hidromorfina ou diamorfina para controle da dor oncológica. Os doentes receberam metilfenidato e opióide ou placebo e opióide oralmente, pela manhã, por dois dias consecutivos; no terceiro dia invertiam-se os grupos, e o tratamento foi administrado por mais dois dias. Ao final do estudo, os doentes e investigadores foram questionados sobre o tratamento que consideraram melhor. Escala visual analógica para dor, náusea, confusão, depressão, sonolência e atividade foi utilizada. Testes cognitivos como rapidez de digitação, cálculo, memória reversa de dígitos e memória visual também foram aplicados. A aplicação ocorreu antes e em cada fase do estudo, 45 minutos após a administração do fármaco. Os resultados mostraram que o grupo que recebeu metilfenidato e morfina teve melhora significativa da sonolência, confusão, velocidade de digitação, cálculo, dígitos reversos e memória visual. Quanto à escolha do melhor tratamento, a associação entre metilfenidato e morfina também foi apontada por treze doentes e catorze investigadores (Bruera, Miller, Macmillan, Kuehn, 1992).

O estudo exemplificado acima ilustra o conhecimento em constante evolução sobre o uso dos opióides, suas implicações e adequação da terapia.

1.5. Avaliação das funções cognitivas

Disfunção cognitiva é freqüente na população de doentes oncológicos, por razões relacionadas à doença e ao tratamento. A avaliação de alterações cognitivas devido aos opióides em doentes com câncer é difícil em razão dos múltiplos sistemas orgânicos afetados pela doença e da administração concomitante de outros psicotrópicos, como antidepressivos, benzodiazepínicos e neurolépticos.

As principais funções cognitivas envolvem atenção e orientação, aprendizagem e memória, linguagem, funções motoras e emoção (Gazzaniga, Ivry, Mangun, 2002; Nitrini, Caramelli, Mansur, 2003).

Atenção é a focalização, a concentração da consciência em um objeto ou pensamento. É um mecanismo cognitivo que permite processar informações, pensamentos ou ações enquanto ignora outros estímulos menos importantes. A avaliação da atenção pode ser feita por meio de testes de tempo de reação em que o indivíduo responde a um estímulo alvo e o tempo para a resposta é quantificado. O direcionamento da atenção somente para um foco é denominado de atenção espacial. A atenção pode ter orientação voluntária ou reflexiva. A primeira é referente à atenção dada com a cooperação. A segunda ocorre de forma automática por meio de estímulos sensoriais e geralmente ocorre quando desviamos a atenção de algo que estamos fazendo para outro estímulo inesperado (Gazzaniga, Ivry, Mangun, 2002).

Aprendizado é o processo de aquisição de informação, enquanto a memória refere-se à permanência do aprendizado num estado que pode ser lembrado mais tarde. Envolve codificação, armazenamento e recuperação. A codificação é o processo de introdução da informação para o armazenamento. É feita por meio da aquisição da informação e da sua consolidação através do tempo. O armazenamento produz e mantém uma gravação permanente. A recuperação usa a informação armazenada para criar uma representação consciente ou executar um comportamento aprendido. O armazenamento da memória pode ser sensorial (tempo de recordação muito breve, de milissegundos, refere-se a algo a que não foi dada atenção), de curta duração (retenção da informação por um período um pouco maior, segundos a minutos) e de longa duração (armazenamento da informação por períodos muito longos, mensurada em dias e anos). Testes de memória incluem visualizar

objetos, figuras, palavras ou números por segundos e lembrá-los posteriormente ou recordar fatos passados (Sternberg, 2000; Gazzaniga, Ivry, Mangun, 2002).

A linguagem se dá por meio da léxica mental, composta pela informação semântica (significado), informação sintática (combinação para formar uma sentença) e formas das palavras (escrita e pronúncia). Figuras e palavras são empregadas nos testes de reconhecimento e nomeação para avaliação da linguagem (Gazzaniga, Ivry, Mangun, 2002).

As funções motoras são coordenadas por diversos sistemas que incluem processamento de informação para o córtex, gânglio basal, área suplementar motora, área pré-motora e cerebelo lateral. O córtex motor ativa os músculos que produzem o movimento desejado. Diversos testes computadorizados, que envolvem o movimento dos dedos para indicar uma resposta correta, são utilizados para a avaliação dos movimentos. Outros testes, como flexão dos dedos, escrita e desempenho de funções que exijam coordenação motora, também são utilizados (Gazzaniga, Ivry, Mangun, 2002).

Emoção pode ser conceituada como uma reação a um estímulo percebido como bom ou mau, agradável ou desagradável e pode variar em intensidade. Caracteriza-se pelas ações e metas que motiva (Gazzaniga, Ivry, Mangun, 2002). A emoção tem fatores fisiológicos, psicológicos e sociais que envolvem alterações somáticas e expressão por meio de sensação e comportamento. Conhecimento (avaliação da situação), expressão (tradução da emoção em respostas somáticas e autônomas), experiência (reação afetiva agradável ou desagradável) e excitação (vivacidade excessiva dos processos mentais durante a emoção) compõem a emoção (Marino Jr, 1975). Segundo Annunziato (2004), o ser humano apresenta diversos estados emocionais compostos pela sensação física característica e pela sensação consciente. A sensação física é o estado corporal, a emoção propriamente dita, e a sensação consciente é a reação diante dessa emoção, por exemplo, sentir o coração pulsar quando se está com medo. Para que estas sensações ocorram, há ativação do córtex cerebral, lobos frontais e diversas reações psicofisiológicas (alterações da pressão arterial, do padrão respiratório e do diâmetro da pupila, etc) e comportamentais (sorrir, chorar, etc). Existem muitas teorias sobre a emoção (Marino Jr, 1975), assim como debates sobre qual seria a divisória entre emoção e cognição (Gazzaniga, Ivry, Mangun, 2002). A avaliação pode ser indireta, por meio de auto-relato.

Os estudos descritos no item “1.3. Ações dos opióides na função cognitiva de pessoas saudáveis e com dor crônica” observaram que as funções cognitivas frequentemente alteradas pelo uso de opióides são as motoras, a memória, a atenção e a emoção. Os instrumentos utilizados para avaliação dessas funções cognitivas nesses estudos estão a seguir apresentados.

Para avaliação das funções motoras tem sido utilizado um teste computadorizado para verificar a coordenação entre olho e mão, em que o avaliado deve acertar os alvos que aparecem na tela do computador em um minuto com o simples movimento do *mouse*. Cada erro de distância do alvo é computado. O Tempo de Reação Simples que envolve somente resposta motora tem sido avaliado por meio de testes computadorizados que apresentam um estímulo e a pessoa aperta um botão toda vez que reconhece esse estímulo (O'Neill, Hanks, Simpson, Fallon, Jenkins, Wesnes, 2000). O tempo de reação a estímulos sonoros também pode ser avaliado por meio do *Continuous Reaction Time* que reproduz 152 sons em 10 minutos e o doente é instruído a apertar um botão toda vez que ouve o estímulo sonoro. São computados o tempo entre o som e o apertado do botão; a mensuração é feita em 1/100 segundos. O tempo de digitação é outro teste usado para avaliar a habilidade motora (Sjögren, Olsen Thomsen, Dalberg, 2000). O *Grooved Pegboard* mensura a destreza manual e a velocidade psicomotora (Haythornthwaite, Menefee, Quatrano-Piacentini, Pappagallo, 1998).

A convergência dos olhos, exoforia, que indica disfunção cognitiva, tem sido avaliada pelo *Madox Wing Test* (Zacny, Conley, Marks, 1997; Walker, Zacny 1999; Zacny, Hill, Black, Sadeghi, 1998; Zacny, Lichtor, Flemming, Coalson, Thompson, 1994; Zacny, Lichtor, Thapar, Coalson, Flemming, Thompson, 1994).

Testes de memória têm sido formulados e há uma grande variedade. Alguns estudos incluem exame da memória, que avalia a lembrança de informações de curto prazo e de longo prazo; a lembrança da palavra após um minuto avalia a recuperação da informação de curto tempo; o reconhecimento de figuras mensura a habilidade para armazenar e recuperar a informação (O'Neill, Hanks, Simpson, Fallon, Jenkins, Wesnes, 2000); e o *Hopkins Verbal Learning Test*, que avalia a lembrança e o reconhecimento da informação (Haythornthwaite, Menefee, Quatrano-Piacentini, Pappagallo, 1998).

Paced Auditory Serial Addition Task mensura a memória trabalhada, que é um aspecto da atenção e consiste na adição constante de números ao número previamente dado ao entrevistado (Sjögren, Olsen, Thomsen, Dalberg, 2000). Outros testes que mensuram a atenção e a velocidade psicomotora são o *Trail Making Test* e o *Digit Symbol* (Haythornthwaite, Menefee, Quatrano-Piacentini, Pappagallo, 1998; Galski, Williams, Ehle, 2000; Jamison, Schein, Vallow, Ascher, Vorsanger, Katz, 2003). O *Digit Span Test*, além de mensurar a atenção imediata, também avalia o processamento verbal da informação (Haythornthwaite, Menefee, Quatrano-Piacentini, Pappagallo, 1998).

Para a avaliação da razão, lógica e habilidade mental, tem sido utilizado o *Logical Reasoning Test* que consiste em cinco transformações gramaticais e estabelecimento de falso e verdadeiro (Zacny, Lichtor, Flemming, Coalson, Thompson, 1994; Zacny, Lichtor, Thapar, Coalson, Flemming, Thompson, 1994; Zacny, Conley, Marks, 1997; Zacny, Hill, Black, Sadeghi, 1998; Walker, Zacny, 1999).

O Mini-exame do Estado Mental é outro exame útil para avaliação de várias funções cognitivas, pois consiste de vários testes agrupados sobre consciência, atenção, humor, iniciativa, coordenação das idéias, memória para fatos recentes e antigos e capacidade de comunicação verbal. Este instrumento foi utilizado por Bruera, Schoeller e Montejo (1992) em doentes com câncer.

Para avaliação de aspectos emocionais, o Inventário de Depressão de Beck foi citado por dois estudos (Haythornthwaite, Menefee, Quatrano-Piacentini, Pappagallo, 1998; Jamison, Schein, Vallow, Ascher, Vorsanger, Katz, 2003).

Embora existam vários instrumentos, saber qual é o mais adequado para a avaliação de cada função cognitiva é uma tarefa complexa. A falta de padronização na utilização dos instrumentos dificulta comparações entre os estudos e limita a exploração e aperfeiçoamento dos meios de mensuração do efeito dos opióides nas funções cognitivas.

Considerando o crescente uso de opióides para o controle da dor, o fato de que a literatura sobre o tema está em construção, o pequeno número de estudos internacionais e a ausência de estudos nacionais sobre o assunto, organizou-se esse projeto que tem como objetivo analisar as alterações cognitivas em doentes com dor crônica recebendo opióides.

2. OBJETIVOS

- Avaliar a função cognitiva de doentes com câncer em tratamento para o controle da dor crônica ao longo de um mês;
- Comparar a função cognitiva dos doentes em tratamento com opióides e doentes em tratamento sem opióides; e
- Analisar as relações entre função cognitiva, intensidade da dor e dose do opióide.

3. CASUÍSTICA E MÉTODO

3.1. Tipo de pesquisa

Trata-se de um estudo descritivo correlacional e comparativo, com coleta de dados prospectiva e longitudinal.

3.2. Local e período

O estudo foi desenvolvido no Ambulatório de Oncologia do Hospital Brigadeiro, na Clínica de Oncologia 9 de Julho e na Central da Dor do Hospital do Câncer A. C. Camargo, todos localizados na cidade de São Paulo. Foi feito pedido para coleta de dados em outras instituições, mas o serviço não o encaminhou ao Comitê de Ética justificando não haver espaço físico para o pesquisador entrevistar os doentes (Instituto de Radiologia do HC-FMUSP) ou a resposta chegou oito meses após o pedido, quando a coleta de dados já estava finalizada (Hospital do Servidor Público Estadual).

O período de coleta de dados foi entre os meses de fevereiro a outubro de 2005, após a aprovação pelos Comitês de Ética em Pesquisa das instituições selecionadas (Anexos A e B). A coleta de dados foi planejada de forma prospectiva e longitudinal, para que os doentes fossem avaliados ao longo de um mês.

3.3. Amostra

Os critérios para a inclusão dos doentes na amostra foram os seguintes: ter idade igual ou superior a dezoito anos, ter no mínimo seis anos de estudo, possuir capacidade de compreensão e de verbalização adequadas no início do tratamento, ter função renal e hepática preservadas, não apresentar sinais clínicos de desidratação e nem hemoglobina inferior a 10 g/dl, não ter história prévia de doença mental, não fazer uso de álcool, não ser usuário de drogas, residir na cidade de São Paulo ou na Grande São Paulo e ter conhecimento de que sua dor era relacionada ao câncer.

Atenderam aos critérios de inclusão 46 (quarenta e seis) doentes e todos foram convidados a participar do estudo. Um (01) doente se recusou a participar do estudo; 08 (oito) pediram sucessivamente para serem avaliados em outros momentos, o que excedeu o período planejado de coleta, 05 (cinco) doentes foram excluídos posteriormente por ter sido confirmado que a dor não era de natureza oncológica e 02 (dois) doentes foram excluídos por estarem usando Cloridrato de tramadol. A exclusão do Cloridrato de tramadol desta pesquisa deve-se ao fato que este fármaco tem mínima ação central via receptor μ opióide (Freye, Latasch, Von Bredow, Neruda, 1998). Ainda, 04 (quatro) doentes que iniciaram o tratamento com opióides após a inclusão nesta pesquisa foram retirados da amostra, pois formavam um grupo pequeníssimo com características diferentes dos demais doentes, o que impediu comparações.

Assim, 26 (vinte e seis) doentes com dor crônica de origem neoplásica constituíram a amostra de conveniência. Destes, 14 foram doentes em tratamento com opióides para o controle da dor (Grupo Recebendo Opióides - **GRO**) e 12 foram doentes em tratamento para o controle da dor sem uso de opióides (Grupo Sem Opióides - **GSO**).

O objetivo na constituição dos grupos foi buscar-se comparar a função cognitiva de doentes recebendo (GRO) e não recebendo opióides (GSO).

Foram planejadas três avaliações para cada doente ao longo de um mês (dia da entrevista inicial, após 7 a 10 dias da entrevista inicial e após 21 a 30 dias da entrevista inicial). Nem todos os doentes participaram de todas as avaliações, conforme se pode observar na Tabela 1. As causas referidas pelos doentes para a não participação destas avaliações foram a piora do estado geral e ausência de boas condições para responder aos testes. Insistiu-se para que a coleta fosse realizada na residência desses doentes nessas situações, mas apenas três concordaram. Nesses casos, a visita foi realizada prontamente.

Tabela 1: Distribuição do número de doentes por grupo, em cada uma das três avaliações. São Paulo, 2005.

Grupos	Siglas	1ª avaliação	2ª avaliação	3ª avaliação
Grupo Recebendo Opióides	GRO	14	11	09
Grupo Sem Opióides	GSO	12	10	04
Total		26	21	13

3.4. Instrumentos

Neste estudo foram utilizados sete instrumentos, três de auto-relato e quatro testes cognitivos. Os dois primeiros instrumentos foram elaborados com a intenção de coletar dados sobre as variáveis sócio-demográficas, de características da dor (Identificação do Entrevistado e Caracterização da Doença e da Dor - Anexo D) e do tratamento analgésico proposto (Dados do Tratamento Analgésico - Anexo E). Os demais instrumentos tiveram o objetivo de avaliar a função cognitiva dos doentes (Teste de Trilhas - Anexo F, Mini-exame do Estado Mental - Anexo G, Extensão de Dígitos - Anexo H, Bateria Breve de Rastreio Cognitivo - Anexo I). Também foi utilizado um instrumento de auto-avaliação para o estado emocional dos doentes (Inventário de Depressão de Beck - Anexo J). A seguir serão descritos os instrumentos citados.

3.4.1. Identificação do Entrevistado e Caracterização da Doença e da Dor

O instrumento I (Anexo D) constou de dados relativos à identificação do entrevistado (nome, endereço, telefone para contato e número do registro geral de identificação na instituição), variáveis sócio-demográficas (sexo, idade, estado civil, escolaridade, renda familiar e renda *per capita*) e variáveis pertinentes às características da doença (tipo de tumor, locais das metástases e índice de Karnofsky para a capacidade funcional) e da dor (tempo, local e intensidade da dor por meio de escala verbal numérica de 0 a 10).

3.4.2. Dados do Tratamento Analgésico

O instrumento II (Anexo E) foi elaborado para obter informações sobre o tratamento analgésico: nome dos medicamentos opióides e não opióides utilizados para o controle da dor ou outras doenças, dose, via de administração, frequência e tempo de utilização do medicamento pelo doente. Foi solicitado ao doente que comparecesse às entrevistas com a última prescrição analgésica fornecida pelo médico do serviço. A partir da prescrição a pesquisadora perguntou ao doente se a prescrição tinha sido seguida ou não e se ele tinha feito uso de medicamentos analgésicos ou psicofármacos por iniciativa própria. Foram anotados os medicamentos que o doente informou utilizar. Neste instrumento também foi incluída a repetição da avaliação da intensidade da dor.

3.4.3. Teste de Trilhas - TT (*Trail Making Test*)

O Teste de Trilhas (Instrumento III – Anexo F) foi desenvolvido em 1938 por Partington e Leiter como “*Partington’s Pathways*” ou “*Divided Attention Test*” e foi incorporado ao *Army Individual Test of General Ability* em 1944. Ralph Reitan adicionou este teste ao *Halstead Test Battery*, desenvolvido por Ward Halstead (Loring, 1999; Lezak, Howieson, Loring, 2004). Foi estabelecido primeiramente como medida para dano encefálico, especificamente do lobo frontal. Entretanto, também tem sido utilizado para avaliação da velocidade de processamento visual e função motora, atenção e flexibilidade mental (Loring, 1999; Spreen, Strauss, 1998; Lezak, Howieson, Loring, 2004). Consiste de duas etapas. Na primeira etapa, Parte A (TTA), a pessoa deve desenhar com um lápis ou caneta uma linha conectando a série de números dispostos em círculos ao acaso em sequência numérica, fazendo uma verificação visual simples. Na segunda, Parte B (TTB) adiciona-se a dimensão de flexibilidade cognitiva, pois a pessoa deve ligar números e letras dentro de círculos em sequências alternadas em ordem crescente. A versão utilizada neste estudo está disponível no *Physician’s guide to assessing and counseling older drivers* (Wang, Kosinski, Schwartzberg, Shanklin, 2003). Uma pequena alteração foi feita no instrumento; suprimiu-se a letra K, visto que é utilizada somente em casos especiais na Língua Portuguesa.

O critério de correção do Teste de Trilhas é o tempo (em segundos) utilizado para concluir corretamente cada parte do teste. O controle do tempo foi feito por meio de cronômetro. Desconhece-se ponto de corte estabelecido no Brasil para a população sem diagnóstico prévio de distúrbio cognitivo até o momento. Considera-se que quanto maior o tempo, pior o desempenho.

3.4.4. Mini-exame do Estado Mental - MEM (*Mini-Mental State Examination*)

O MEM (Instrumento IV, Anexo G) é composto por questões agrupadas em sete categorias: orientação temporal, orientação espacial, memória imediata, atenção e cálculo, evocação de palavras (memória pregressa), linguagem e capacidade visual construtiva. Foi desenvolvido por Folstein, Folstein e McHugh (1975) com o objetivo de distinguir doentes psiquiátricos com quadro de origem orgânica daqueles com quadro de origem funcional. É considerado ferramenta importante para rastrear comprometimentos cognitivos no seguimento evolutivo de doenças e para a observação de respostas a tratamentos instituídos. Encontra-se traduzido para a língua portuguesa no capítulo Semiologia Neurológica (Nitrini, 2003) do livro “A neurologia que todo médico deve saber” (Nitrini, Bacheschi, 2003). Por ser a escala de avaliação cognitiva de maior utilização em nosso meio, já mereceu estudo nacional de validação para diagnóstico de demência em idosos atendidos em ambulatório de saúde mental, e foram estabelecidos pontos de corte para esta população (Almeida, 1998). Em 2003 foram sugeridas modificações no instrumento e sugestões sobre escores considerados adequados para pessoas sadias (Brucki, Nitrini, Caramelli, Bertolucci, Okamoto, 2003). Esta nova adaptação do exame foi a escolhida para a avaliação dos doentes deste estudo.

Os pontos de corte adotados no presente estudo foram os sugeridos por Brucki, Nitrini, Caramelli, Bertolucci e Okamoto (2003) para indivíduos saudáveis, sem queixas de problemas mentais e avaliados em ambiente hospitalar. A análise do ponto de corte que indica redução da capacidade mental foi feita de acordo com a escolaridade do entrevistado: indivíduos analfabetos, escores inferiores a 21 pontos; com escolaridade entre um e quatro anos, escores inferiores a 25 pontos; de cinco a oito anos, 26 pontos; de nove a onze anos, 28 pontos e acima de onze anos de escolaridade, 29 pontos. As instruções para o uso do teste estão no próprio instrumento.

3.4.5. Extensão de Dígitos (*Digit Span Test*)

Este teste (Instrumento V, Anexo H), parte integrante do *Wechsler Adult Intelligence Scale*, permite a avaliação da atenção e da memória operacional (Wechsler, 1981 apud Haythornthwaite, Menefee, Quatrano-Piacentini, Pappagallo, 1998; Loring, 1999; Tassain, Attal, Fletcher, Brasseur, Dégieux, Chauvin, et al, 2003; Lezak, Howieson, Loring, 2004; Nitrini, Carameli, Bottino, Damasceno, Brucki, Anghinah, 2005). Neste teste os doentes exercem a atenção seletiva e dividida que influem na memória. A atenção seletiva é exigida na Extensão de Dígitos na Ordem Direta, na qual o doente foca a atenção no exercício e processa a informação de forma mental e verbal. A atenção dividida é acrescentada na Extensão de Dígitos na Ordem Inversa, que exige a realização de mais de uma tarefa ao mesmo tempo: lembrar-se dos números e repeti-los na ordem inversa (Spreen, Strauss, 1998; Sternberg, 2000; Lezak, Howieson, Loring, 2004).

Na aplicação do teste, são recitados números para os doentes (com dois a sete dígitos), que os devem repetir em Ordem Direta e Ordem Inversa. O dígito de cada número é recitado de um em um segundo. Se o entrevistado errar dois dígitos do mesmo número, o teste deve ser interrompido e os acertos anotados.

Os pontos de corte que indicam disfunção cognitiva em doentes com demência leve a moderada segundo Nitrini, Lefèvre, Mathias, Caramelli, Carrilho, Sauaia, et al (1994) são: abaixo de 5 para a ordem direta e abaixo de 3 para a ordem inversa.

3.4.6. Bateria Breve de Rastreio Cognitivo – BBRC

O Instrumento VI, Bateria Breve de Rastreio Cognitivo (Anexo I), proposto por Nitrini, Caramelli, Herrera Jr, Porto, Charchat-Fichman, Carthery, Takada e Lima (2004) consiste no agrupamento de diversos testes para avaliação cognitiva, abaixo explicitados.

3.4.6.1. Teste de Percepção Visual e Nomeação.

É apresentada ao doente folha com dez figuras que devem ser nomeadas. As figuras são sapato, colher, pente, árvore, tartaruga, chave, avião, casa, livro e balde.

3.4.6.2. Testes de Memória Incidental, Memória Imediata, Aprendizado, Memória após 5 minutos e Reconhecimento.

Após o teste de Percepção Visual e Nomeação, a folha com dez figuras é retirada do campo de visão do doente e a este é solicitado imediatamente que se lembre das figuras. Esse teste avalia a Memória Incidental.

A Memória Imediata é avaliada pela reapresentação da folha ao doente por 30 segundos. Após esse tempo a folha é novamente retirada do campo de visão e, durante 60 segundos o doente deve lembrar-se das figuras.

O Aprendizado é a repetição do mesmo procedimento utilizado para a avaliação da memória imediata, isto é, reapresentação da folha ao doente por 30 segundos, retirada dessa do campo de visão e solicitação ao doente que diga, em 60 segundos, o nome das figuras apresentadas.

Para se avaliar a Memória após 5 minutos, período de latência (memória de curta duração), o doente deve permanecer cinco minutos sem ver a folha com dez figuras e, após esse período, solicita-se que nomeie novamente as figuras da folha.

O teste de Reconhecimento consiste em se identificar as dez figuras já conhecidas em uma folha que contém vinte figuras, sendo que dez são estranhas ao doente.

Os pontos de corte para os testes de memória desta bateria ainda não foram estabelecidos.

3.4.6.3. Testes de iniciativa e planejamento.

No teste de Fluência Verbal o doente deve falar todos os nomes de animais que ele lembrar no intervalo de tempo de um minuto. Avalia-se a capacidade de busca e recuperação de dados estabelecidos na memória de longa duração. Qualquer nome de animal é válido, porém não são válidos nomes repetidos e nomes de animais que estejam implícitos em uma classe já citada. Por exemplo: “passarinho, canário e peixe” é contado como dois nomes, pois canário é “classificado” como passarinho. Pontos de corte foram determinados de acordo com a escolaridade: escores inferiores a 9, para indivíduos com até

oito anos incompletos de estudo, e inferior a 13, para indivíduos com oito ou mais anos de estudo, são indicativos de disfunção cognitiva (Brucki, Malheiros, Okamoto, Bertolucci, 1997).

No exercício do Desenho do Relógio avalia-se a habilidade visuo-perceptiva e a capacidade de planejamento. Pede-se ao paciente que desenhe um relógio com todos os números, com ponteiros indicando 2h45min. Ponto de corte para doentes com demência leve à moderada foi determinado em 5 (Nitrini, Lefèvre, Mathias, Caramelli, Carrilho, Sauaia, et al, 1994). As instruções para a execução do exame estão no instrumento.

A correção do Desenho do Relógio atribui (Nitrini, Lefèvre, Mathias, Caramelli, Carrilho, Sauaia, et al 1994; Burns, Lawlor, Craig, 1999):

- escore 10 se o doente desenhou corretamente o relógio com todos os números e os ponteiros indicando a hora proposta;
- escore 9 se houver erro discreto no posicionamento dos ponteiros (ponteiro um pouco além ou aquém da posição exata em que deveria estar);
- escore 8 se houver erro mais acentuado no posicionamento de qualquer um dos ponteiros;
- escore 7 se os ponteiros estiverem posicionados completamente errados;
- escore 6 se não foram usados os ponteiros para a marcação das horas, por exemplo, ao invés de utilizar ponteiros, circulou os números;
- escore 5 se os números estiverem em ordem inversa em alguma parte do relógio;
- escore 4 se os números estiverem faltando ou fora dos limites do relógio;
- escore 3 se os números e relógios não têm conexão e os ponteiros não estão presentes;
- escore 2 se há alguma evidência de que entendeu as instruções e desenhou algo com alguma semelhança com um relógio;
- escore 1 se não conseguiu desenhar o relógio.

3.4.7. Inventário de Depressão de Beck – IDB (*Beck Depression Inventory*)

Para a avaliação do estado depressivo, foi utilizado um instrumento de auto-avaliação, o Inventário de Depressão de Beck, Instrumento VII (Anexo J), traduzido em língua portuguesa e publicado no livro *Terapia Cognitiva da Depressão* (Beck, 1982). O estudo de suas propriedades psicométricas, assim como sua validação para a língua portuguesa foi realizada por Gorenstein e Andrade (1996 e 1998). É a escala de auto-avaliação mais utilizada para depressão e seu embasamento teórico valoriza a categoria de sintomas cognitivos (Calil, Pires, 1998).

O inventário é composto de 21 itens, com afirmações graduadas de 0 a 3, que refletem a intensidade do sintoma. O escore máximo é 63, denotando o maior nível de depressão. As categorias avaliadas nos 21 itens são: 1. humor deprimido, 2. pessimismo, 3. sensação de fracasso, 4. perda de satisfação, 5. sentimentos de culpa, 6. sensação de punição, 7. auto-rancor (ódio, aversão), 8. auto-acusação, 9. ideação suicida, 10. choro, 11. irritabilidade, 12. isolamento social, 13. indecisão, 14. imagem corporal alterada, 15. inibição para o trabalho, 16. anormalidades do sono, 17. fadigamento, 18. perda de apetite, 19. perda de peso, 20. preocupações somáticas e 21. perda de libido.

Os pontos de corte adotados para populações sem diagnóstico prévio de depressão são os seguintes: escores entre 0 e 15, ausência de depressão; entre 16 e 20, disforia; e superior a 20, compatível com sintomas depressivos (Kendall, Hollon, Beck, Hammen, Ingram 1987, Gorenstein, Andrade 1998).

3.5. Procedimentos

No dia de atendimento nos ambulatórios, os prontuários dos doentes eram analisados para se identificar os passíveis de inclusão no estudo. Após a consulta médica, os doentes que de fato atendiam aos critérios foram convidados a participar do estudo, ouviram explicação do protocolo de pesquisa, leram o Termo de Consentimento Pós-Esclarecido (Anexo C) com as informações do projeto e, em caso de aceite, foram solicitados a assinar o termo de consentimento em duas vias, uma para o próprio doente e outra para o estudo. Todos os questionamentos foram respondidos.

Foram feitas três avaliações, de preferência no dia do retorno médico. O intervalo de tempo entre elas e os instrumentos utilizados estão sintetizados na Figura 1.

Figura 1. Planejamento do procedimento de coleta de dados. São Paulo, 2005.

A coleta de dados foi realizada pela pesquisadora deste estudo. A execução dos testes ocorreu em ambiente tranquilo e privativo. Foi feita explicação ou demonstração de

como realizar cada teste para o doente e em cada etapa. Os doentes, após responderem afirmativamente que tinham compreendido as instruções do teste, foram orientados a executá-lo.

Os instrumentos em que o preenchimento cabia à entrevistadora (Identificação do Entrevistado e Caracterização da Doença e da Dor - Anexo D, Dados do Tratamento Analgésico - Anexo E, Mini-exame do Estado Mental - Anexo G, Extensão de Dígitos - Anexo H, Bateria Breve de Rastreio Cognitivo - Anexo I) foram lidos aos entrevistados em voz alta e as respostas foram anotadas. O Teste de Trilhas (Anexo F) foi realizado somente pelo próprio doente após a explicação e demonstração da pesquisadora de como executar o teste e resposta afirmativa do doente de que havia compreendido o mesmo. Para aqueles que verbalizaram não haver compreendido o teste foi feita nova demonstração e o próprio doente realizou o exercício na folha exemplo (Anexo F). Os exercícios de copiar o desenho, escrever uma frase do Mini-exame do Estado Mental (Anexo G) e desenhar um relógio da Bateria Breve de Rastreio Cognitivo (Anexo I) também foram executados pelo próprio doente. Foi permitido ao entrevistado preencher o Inventário de Depressão de Beck (Anexo J) desde que tivesse desenvoltura na leitura e boa compreensão do texto. Esta decisão foi tomada considerando-se a escolaridade do doente (igual ou superior a 10 anos de estudo) e a compreensão do mesmo nas primeiras questões do inventário.

A ordem de aplicação dos testes cognitivos seguiu a sequência de apresentação dos instrumentos que podem ser observados no esquema de procedimento de coleta de dados (Figura 1). Cada entrevista completa teve duração de 40 a 60 minutos.

3.6. Pontos de corte, interpretação e classificação dos resultados dos instrumentos

Para facilitar a análise e compreensão dos resultados, as informações foram trabalhadas observando-se a uniformização das doses de opióides, a classificação de cada escala e os pontos de corte indicativos do estado da função cognitiva avaliada em cada teste. Síntese dos pontos de corte dos testes cognitivos pode ser observada na Tabela 2. A seguir estão descritas as orientações acatadas para a tabulação dos dados.

3.6.1. Interpretação da intensidade da dor - Escala Verbal Numérica

A intensidade da dor foi avaliada por meio de escala numérica de zero a dez (0 a 10), na qual zero representa a ausência de dor e dez é a dor máxima suportável (Huskisson, 1974; Paice, Cohen, 1997; McCaffery, Pasero, 1999). De acordo com o valor atribuído, a dor pode ser classificada em:

- dor leve, valor de 1 a 4;
- dor moderada, valor de 5 a 7; e
- dor intensa, valor de 8 a 10.

3.6.2. Classificação da capacidade funcional pelo Índice de Karnofsky (Karnofsky Performance Status Scale)

Para a avaliação da capacidade funcional, os doentes foram classificados seguindo-se a orientação da escala, na qual o resultado é dado em número percentual correspondente ao estado funcional do doente (Schag, Heinrich, Ganz, 1984):

- 100% – nenhuma queixa, ausência de evidência da doença;
- 90% – capaz de levar uma vida normal, sinais ou sintomas menores da doença;
- 80% – atividade normal com esforço, alguns sinais ou sintomas da doença;
- 70% – capaz de cuidar de si mesmo, incapaz de levar suas atividades normais ou exercer trabalho ativo;
- 60% – necessita de assistência ocasional, mas é capaz de prover a maioria de suas necessidades;
- 50% – doença está provavelmente progredindo rapidamente, requer considerável assistência e cuidados médicos freqüentes;
- 40% – incapaz, requer cuidados especiais e assistência;
- 30% – muito incapaz, indicada hospitalização apesar da morte não ser iminente;
- 20% – muito debilitado, hospitalização necessária, necessitando de tratamento de apoio;
- 10% – moribundo, processos letais progredindo rapidamente;
- 0% – falecido.

3.6.3. Conversão das doses de opióides em doses de morfina

Objetivando-se viabilizar a comparação dos resultados dos testes cognitivos ao longo do tempo e entre os grupos de doentes, foi utilizada a conversão das doses dos diferentes opióides para o equivalente em morfina via oral, representada em miligramas, por tratar-se do fármaco opióide padrão. Para a conversão foi utilizado o referencial de Twycross (1999), no qual cada opióide, quando comparado ao sulfato de morfina, tem a potência média mínima de:

- Codeína (via oral): 10% ou 0,1 vezes;
- Oxicodona (via oral): 150% ou 1,5 vezes;
- Metadona (via oral): 500% ou 5 vezes; e
- Fentanil (via transdérmica): 15.000% ou 150 vezes.

Foram consideradas médias diárias das doses para a composição dos resultados. A proporcionalidade das doses foi determinada através de planilha computadorizada de conversão das doses.

3.6.4. Correção do Teste de Trilhas

O escore do Teste de Trilhas é obtido pelo resultado do tempo utilizado para a conclusão de cada parte do teste (Spren, Strauss, 1998; Lezak, Howieson, Loring, 2004). Quanto maior é o tempo dispendido na realização de cada parte do teste, pior é o desempenho cognitivo.

Considerando que alguns doentes realizaram o teste com erros, buscou-se identificar o percentual de acerto para cada parte do teste, que foi feito pela subtração do número de erros do número de total de círculos. Na Parte A, o índice de acerto de 100% corresponde a 25 círculos corretamente conectados e na Parte B, 100% de acerto corresponde a 24 círculos corretamente conectados.

O cálculo é feito por meio da regra de três (fórmula matemática).

3.6.5. Análise do escore do Mini-exame do Estado Mental

Neste teste os pontos de corte adotados no presente estudo foram os sugeridos por Brucki, Nitrini, Caramelli, Bertolucci e Okamoto (2003) para indivíduos saudáveis, sem queixas de problemas mentais e avaliados em ambiente hospitalar. A análise do ponto de corte que indica redução da capacidade mental foi feita de acordo com a escolaridade do entrevistado:

- indivíduos analfabetos, escores inferiores a 21 pontos;
- indivíduos com escolaridade entre um e quatro anos, escores inferiores a 25 pontos;
- indivíduos com escolaridade de cinco a oito anos, escores inferiores a 26 pontos;
- indivíduos com escolaridade de nove a onze anos, escores inferiores a 28 pontos;
- e
- indivíduos com escolaridade acima de onze anos de escolaridade, escores inferiores a 29 pontos.

3.6.6. Pontos de corte do teste de Extensão de Dígitos

Escore inferior a 5 para a repetição dos números na Ordem Direta e inferior a 3 para a Ordem Inversa indicam função cognitiva prejudicada (Nitrini, Lefèvre, Mathias, Caramelli, Carrilho, Sauaia, et al, 1994).

3.6.7. Pontos de corte da Bateria Breve de Rastreamento Cognitivo

Os pontos de corte que indicam disfunção cognitiva nos testes de memória ainda não foram definidos em nosso meio. Pontos de corte que indicam disfunção cognitiva foram estabelecidos para dois dos testes e são:

- Teste de Fluência Verbal: inferior a 9, para aqueles com escolaridade inferior a oito anos completos, e inferior a 13, para aqueles com 8 ou mais anos de escolaridade (Brucki, Malheiros, Okamoto, Bertolucci, 1997).
- Teste de Desenho do Relógio: inferior a 5 (Nitrini, Lefèvre, Mathias, Caramelli, Carrilho, Sauaia, et al, 1994).

3.6.8. Pontos de corte do Inventário de Depressão de Beck

Os pontos de corte adotados para populações sem diagnóstico prévio de depressão são os seguintes: escores entre 0 e 15, ausência de depressão; entre 16 e 20, disforia; e superior a 20, compatível com sintomas depressivos (Kendall, Hollon, Beck, Hammen, Ingram, 1987, Gorenstein, Andrade, 1998).

Tabela 2: Síntese dos pontos de corte dos testes cognitivos. São Paulo, 2005.

Teste	Pontos de corte
	(para considerar disfunção cognitiva)
Teste de Trilhas	maior tempo = maior disfunção
Mini-exame do Estado Mental	analfabetos: escores < 21 pontos escolaridade entre 1 e 4 anos: escores < 25 pontos escolaridade entre 5 e 8 anos: escores < 26 pontos escolaridade entre 9 e 11 anos: escores < 28 pontos escolaridade > 11 anos: escores < 29 pontos
Extensão de Dígitos	Ordem Direta < 5 Ordem Inversa < 3
Bateria Breve de Rastreio Cognitivo	Fluência Verbal escolaridade até 8 anos incompletos: <9 escolaridade igual ou superior a 8: < 13 Desenho do Relógio: < 5 Testes de memória: sem pontos de corte definidos
Inventário de Depressão de Beck	escore entre 0 e 15: ausência de depressão escore entre 16 e 20: disforia escore > 20: compatível com sintomas depressivos

3.7. Análise dos dados

Criou-se um banco de dados para organização das informações coletadas, que posteriormente foram processadas e analisadas por meio de programas estatísticos apropriados à distribuição da amostra. Os resultados foram organizados e apresentados em forma de tabelas e gráficos, e as frequências, em números absolutos e percentuais.

3.7.1. Testes estatísticos

Foi utilizada estatística descritiva, calculando-se as médias, medianas e desvios padrão. Os objetivos foram analisar as diferenças na função cognitiva de doentes em tratamento com e sem opióides e a existência de relações entre as variáveis.

O nível de significância para os testes realizados foi estabelecido em 5%.

A análise estatística foi realizada para determinar a homogeneidade entre os grupos (sexo, idade, escolaridade e renda), identificar diferenças significativas nas variáveis ao longo do tempo (resultados dos testes de função cognitiva, intensidade da dor, dose do opióide), verificar diferenças significativas entre o Grupo Recebendo Opióides e Grupo Sem Opióides e correlacionar intensidade da dor, dose do opióide e escores dos testes de função cognitiva.

Para a verificação de homogeneidade entre o Grupo Recebendo Opióides e Grupo Sem Opióides, foi utilizado nas comparações de variáveis qualitativas o teste Qui-Quadrado de Pearson, que se baseia nas diferenças entre os valores observados e esperados, avaliando se as proporções em cada grupo podem ser consideradas semelhantes ou não (Vieira, 1998). Nas situações em que os valores esperados foram inferiores a 5, foi utilizado o Teste Exato de Fisher. Em relação às variáveis quantitativas, foi necessária a aplicação do teste de Kolmogorov-Smirnov para determinar se os dados seguiam a distribuição normal (Siegel, Castellan, 1988). Como a distribuição não foi normal, foi utilizado o teste não-paramétrico de Mann-Whitney para comparar as médias dos grupos.

Para analisar se houve mudança ao longo do tempo nas respostas dos testes de função cognitiva do Grupo Recebendo Opióides, foi aplicado o teste não paramétrico de Friedman nos resultados dos nove doentes que realizaram todas as avaliações. No Grupo

Sem Opióides, em virtude do pequeno número de doentes na terceira avaliação, a análise foi feita com dez doentes utilizando-se o teste não paramétrico de Wilcoxon, considerando apenas a primeira e segunda avaliação.

A análise comparativa entre o Grupo Recebendo Opióides e Grupo Sem Opióides foi realizada por meio do teste não-paramétrico de Mann-Whitney, devido ao fato de as variáveis analisadas serem quantitativas.

Para avaliação das correlações entre a intensidade da dor, dose do opióide e os resultados dos testes de função cognitiva foram calculados o coeficiente de correlação de Spearman. Este coeficiente é uma medida entre -1 e 1, na qual o valor zero indica que as variáveis analisadas não possuem correlação, ou seja, o comportamento de uma variável independe da outra (Siegel, Castellan, 1998; Armitage, Berry, 1994). Aplicou-se também um teste de significância para esses coeficientes.

Os resultados deste estudo estão apresentados a seguir.

4. RESULTADOS

A organização dos resultados foi realizada e os dados estão apresentados na seguinte ordem:

- 4.1. Comparação das variáveis de homogeneidade entre o Grupo Recebendo Opióides - GRO e o Grupo Sem Opióides – GSO (sociodemográficas, características da doença e da dor, tratamento e escores do Inventário de Depressão de Beck);
- 4.2. Testes de função cognitiva, evolução e comparação entre o GRO e GSO; e
- 4.3. Correlações entre o desempenho do GRO e GSO nos testes cognitivos, intensidade da dor e dose do opióide.

4.1. Comparação das variáveis de homogeneidade entre o Grupo Recebendo Opióides - GRO e o Grupo Sem Opióides – GSO (sociodemográficas, características da doença e da dor, tratamento e escores do Inventário de Depressão de Beck)

Nesta primeira seção dos resultados estão apresentados os dados sócio-demográficos, da doença, da dor e do tratamento referentes ao Grupo Recebendo Opióides (GRO) e do Grupo Sem Opióides (GSO) e a análise estatística comparativa entre eles.

As características sócio-demográficas, da doença e da dor estão apresentadas na Tabela 3.

Tabela 3: Características sócio-demográficas, da doença e da dor do Grupo Recebendo Opióides (GRO) e do Grupo Sem Opióides (GSO). São Paulo, 2005.

Variáveis	GRO (n=14)	GSO (n=12)	Significância (P)
Sócio-demográficas			
<i>Sexo</i>			Qui-quadrado
Masculino n (%)	07 (50,0%)	07 (58,4%)	0,671
Feminino n (%)	07 (50,0%)	05 (41,6%)	
<i>Estado Civil</i>			Qui-quadrado
Com parceiro (a) vivendo no mesmo lar n (%)	10 (71,4%)	09 (75,0%)	
Sem parceiro (a) vivendo no mesmo lar n (%)	04 (28,6%)	03 (25,0%)	0,838
<i>Idade em anos</i>			Mann-Whitney
Média ± desvio padrão	52,4±12,9	54,3±16,9	0,560
Mediana	53,5	56,5	
1º e 3º quartil	34-74	19-76	
<i>Escolaridade em anos</i>			Mann-Whitney
Média ± Desvio Padrão	11,0±3,3	10,1±4,1	0,403
Mediana	11,0	8,8	
1º e 3º quartil	6-16	6-19	
<i>Renda familiar em salários mínimos</i>			Mann-Whitney
Média ± Desvio Padrão	8,1±12,4	7,7±7,5	0,742
Mediana	5,0	5,0	
1º e 3º quartil	1-50	1,3-25	
<i>Renda per capita em salários mínimos</i>			Mann-Whitney
Média ± Desvio Padrão	2,8±3,2	2,8±3,5	0,940
Mediana	1,6	1,4	
1º e 3º quartil	0,5-12,5	0,4-12,5	
Variáveis da doença e da dor			
<i>Local do tumor</i>			Qui-quadrado
Cabeça/pescoço n (%)	05(35,7%)	04 (33,3%)	0,630
Tronco n (%)	05(35,7%)	02 (16,7%)	
Abdome n (%)	03(21,4%)	04 (33,3%)	
Membros n (%)	01 (7,1%)	02 (16,7%)	
<i>Metástase</i>			Qui-quadrado
Sim n (%)	07(50,0%)	01 (8,3%)	
Não n (%)	07(50,0%)	11 (91,7%)	0,022*
<i>Índice de Karnofski (0 % a 100%)</i>			Mann-Whitney
Média ± Desvio Padrão	66,4±11,5	82,5±9,7	
Mediana	65,0	85,0	0,002*
1º e 3º quartil	50,0-90,0	60,0-90,0	
<i>Tempo de dor em meses</i>			Mann-Whitney
Média ± Desvio Padrão	15,3±25,4	8,4±8,6	
Mediana	6,5	4,5	0,552
1º e 3º quartil	1,0-96,0	0,2-24,0	

*P < 0,05 – estatisticamente significativo.

Observa-se pela Tabela 3 que a distribuição entre os sexos no GRO foi equitativa (50,0%). As variáveis estado civil, idade, escolaridade, renda familiar e *renda per capita* não diferiram entre os grupos.

Entre os doentes que recebiam opióide, o Índice de Karnofsky foi pior e a ocorrência de metástase foi maior. Tumor de cabeça e pescoço foi o mais freqüente nos dois grupos.

A avaliação da intensidade da dor ao longo do tempo pode ser observada na Tabela 4.

Tabela 4: Análise da evolução da intensidade da dor dos doentes, ao longo do tempo. São Paulo, 2005.

Intensidade da dor Avaliações	GRO (n=9)	GSO (n=10)
1 ^a . Média $\pm$ Desvio Padrão	6,1 $\pm$ 2,7	5,8 $\pm$ 2,2
Mediana	7,0	6,5
1 ^o e 3 ^o quartil	1,0-8,0	2,0-8,0
2 ^a . Média $\pm$ Desvio Padrão	3,3 $\pm$ 2,9	5,3 $\pm$ 2,5
Mediana	2,0	5,5
1 ^o e 3 ^o quartil	0,0-8,0	0,0-8,0
3 ^a . Média $\pm$ Desvio Padrão	4,4 $\pm$ 3,4	-
Mediana	4,0	-
1 ^o e 3 ^o quartil	0,0-10,0	-
Significância (P)	Friedman = 0,023*	Wilcoxon = 0,750

GRO = Grupo Recebendo Opióides GSO = Grupo Sem Opióides

* $P < 0,05$ – estatisticamente significativo.

Pela Tabela 4, tem-se que, ao longo do tempo, só o GRO apresentou redução significativa na intensidade da dor entre a primeira avaliação e as demais ($P=0,023$). Representação gráfica desta diferença pode ser observada no Gráfico 1.

Gráfico 1: Representação das médias da intensidade de dor do GRO, nas três avaliações.
São Paulo, 2005.

Observa-se na Tabela 5 a estatística descritiva da intensidade da dor correspondente aos doentes de cada grupo e a comparação entre eles em cada avaliação.

Tabela 5: Comparação da intensidade da dor dos doentes, nas três avaliações. São Paulo, 2005.

Intensidade da dor (0 a 10)	GRO	GSO	Significância (P) Mann-Whitney
1ª avaliação			
n	14	12	
Média ± Desvio Padrão	6,1±2,3	5,8±2,1	0,733
Mediana	7,0	6,0	
1º e 3º quartil	1,0-8,0	2,0-8,0	
2ª avaliação			
n	11	10	
Média ± Desvio Padrão	3,1±2,8	5,4±2,4	0,072
Mediana	2,0	5,5	
1º e 3º quartil	0,0-8,0	0,0-8,0	
3ª avaliação			
n	09	04	
Média ± Desvio Padrão	4,4±3,4	5,0±3,8	0,825
Mediana	4,0	6,0	
1º e 3º quartil	0,0-10,0	0,0-8,0	
GRO = Grupo Recebendo Opióides GSO = Grupo Sem Opióides			

Analisando-se a intensidade da dor entre os grupos pela Tabela 5, observa-se que não houve diferenças estatisticamente significativas entre o GRO e o GSO nas três avaliações.

Em relação às variáveis do tratamento, os doentes do Grupo Recebendo Opióides utilizavam morfina, metadona, oxicodona, fentanil e codeína em média há 117,2 dias (DP=162,0 dias, mediana = 40,5 dias, variação=7 dias a 540 dias) e alguns faziam uso de outros fármacos para o tratamento da dor.

A conversão das doses diárias dos opióides para morfina em miligramas via oral, descrita no método, pode ser observada na Tabela 6.

Tabela 6: Análise da evolução das doses dos opióides convertidas para morfina via oral* do Grupo Recebendo Opióides (GRO), ao longo do tempo. São Paulo, 2005.

Avaliações - GRO	Dose	Dose
	para todos os doentes	para os doentes que participaram das três avaliações
1^a		
n	14	09
Média ± Desvio Padrão	87,3±91,7	69,9±53,1
Mediana	45,0	50,0
1 ^o e 3 ^o quartil	0,7-300,0	9,0-180
2^a		
n	11	09
Média ± Desvio Padrão	111,4±72,9	112,8±62,3
Mediana	100,0	100,0
1 ^o e 3 ^o quartil	0,7-210	30,0-200,0
3^a		
n	09	09
Média ± Desvio Padrão	110,6±70,0	110,6±61,0
Mediana	100,0	100,0
1 ^o e 3 ^o quartil	30,0-210,0	30,0-210,0
Significância (P)	-	0,241
Friedman		

*Conversão proposta por Twycross (1999).

Nota-se pela Tabela 6 que a dose de opióides foi bem variável (de 0,7 mg à 300 mg). Observa-se elevação de aproximadamente 28% na média de dose ao longo do período de estudo. A análise estatística, com 9 doentes que participaram de todas as avaliações, indicou que não houve aumento da dose do opióide ao longo do tempo (P=0,241).

Na Tabela 7 encontra-se a distribuição dos doentes do GRO e GSO que utilizavam neurolépticos e antidepressivos, prescritos pelo médico, para o controle da dor.

Tabela 7: Estatística descritiva das doses dos neurolépticos e antidepressivos utilizados pelos doentes, nas três avaliações. São Paulo, 2005.

Medicamentos - dose diária (mg)	GRO	GSO
Neuroléptico – Cloridrato de clorpromazina		
1ª avaliação		
n	09	02
Média ± Desvio Padrão	9,3±3,8	8,0±5,7
Mediana	9,0	8,0
1º e 3º quartil	5,0-16,0	4,0-12,0
2ª avaliação		
n	08	03
Média ± Desvio Padrão	8,6±4,9	9,0±3,0
Mediana	7,0	9,0
1º e 3º quartil	3,0-16,0	6,0-12,0
3ª avaliação		
n	07	01
Média ± Desvio Padrão	8,1±4,1	12,0±0,0
Mediana	8,0	12,0
1º e 3º quartil	3,0-16,0	12,0-12,0
Antidepressivo – Cloridrato de amitriptilina		
1ª avaliação		
n	09	01
Média ± Desvio Padrão	25,0±0,0	25,0±0,0
Mediana	25,0	25,0
1º e 3º quartil	25,0-25,0	25,0-25,0
2ª avaliação		
n	10	03
Média ± Desvio Padrão	27,5±17,5	20,8±7,2
Mediana	25,0	25,0
1º e 3º quartil	12,5-75,0	12,5-25,0
3ª avaliação		
n	04	01
Média ± Desvio Padrão	21,9±12,0	12,5±0,0
Mediana	18,8	12,5
1º e 3º quartil	12,5-37,5	12,5-12,5

GRO = Grupo Recebendo Opióides

GSO = Grupo Sem Opióides

Percebe-se pela Tabela 7 que o uso de neuroléptico e antidepressivo foi mais freqüente nos doentes do GRO. Não foi possível comparar o uso desses medicamentos entre os grupos devido o pequeno número de sujeitos que os utilizavam no GSO.

O uso de anticonvulsivantes por meio de prescrição médica foi relatado por doentes dos dois grupos. No GRO, 03 doentes utilizavam anticonvulsivantes na primeira avaliação (carbamazepina 200 mg/dia, clonazepam 1000 mg/dia e fenobarbital 100mg/dia), 01

doente na segunda avaliação (carbamazepina 200mg/dia) e 02 doentes na terceira avaliação (carbamazepina 400 mg/dia e 1000 mg/dia). No GSO o uso de anticonvulsivantes foi relatado por 02 doentes na primeira avaliação (carbamazepina 400mg/dia e fenitoína 100 mg/dia), 02 doentes na segunda avaliação (carbamazepina 400mg/dia) e por 02 doentes na terceira avaliação (carbamazepina 400mg/dia e fenitoína 200mg/dia).

Os doentes do GRO e GSO faziam uso de muitos outros medicamentos prescritos e não prescritos para o tratamento para o controle da dor. Entre eles, dipirona, n-butilescopolamina, paracetamol, diclofenaco de colestiramina, piroxicam, combinação de paracetamol/cloridrato de fenilefrina/maleato de carbinoxamina (Naldecon®), combinação de dipirona/prometazina/adifenina (Lisador®), combinação de citrato de orfenadrina/dipirona/caféina, diclofenaco sódico (Dorflex®) e cloridrato de ciclobenzaprina. Analgésicos simples foram relatados no GRO por 08 doentes na primeira avaliação, 04 doentes na segunda avaliação e 02 doentes na última avaliação. No GSO, 02 relataram o uso de analésicos simples na primeira avaliação, 07 na segunda e 01 na última avaliação. Ainda, foram relatados medicamentos para controle de outras doenças³.

A avaliação das médias de escore do Grupo Recebendo Opióides e do Grupo Sem Opióides obtidas no Inventário de Depressão de Beck, ao longo do tempo, estão expostas na Tabela 8.

³ GRO - AAS®, Adalat oros®, Aldazida®, Alkeran®, Amaryl®, Ancoron®, Antak®, Aredia®, Atacand®, Atenol®, Atrovent®, Avandia®, Bactrin®, Benadryl®, Bromoprida®, Captopril®, Carboplatina®, Centrum®, Clindamicina, Clorana®, Decadron®, Ducolax®, Euthyrox®, Florineff®, Fluconazol, Glibenclamida, Glifage®, Hercetin®, Kytril®, Lactulona®, Levofloxacina, Lisador®, Lorax®, Maleato de inalapril, Marevan®, Metformin®, Mioflex®, Nimesulida, Omeprazol®, Opidomag®, Motilium®, Plavix®, Pravacol®, Predinizona, Puran T4®, Setroid®, Tamarine® e Taxol®.

GSO - Adifenina, Arcoxia®, Atenol®, Bextra®, Captopril®, Clonazepam, Cloridrato de ciclobenzaprina, Cozaar®, Dietilestilbestrol, Dipirona sódica, Etoricoxib®, Fenobarbital, Lisador®, Lorax®, Lozartano®, Metoclopramida, Miozan®, Omeprazol®, Paclitaxel®, Ranitidina, Rosuvastina cálcica, Sinvastatina, Sulfan® e Taxol®.

Tabela 8: Análise da evolução dos escores dos doentes obtidos no Inventário de Depressão de Beck - IDB, ao longo do tempo. São Paulo, 2005.

IDB Avaliações	GRO (n=09)	GSO (n=10)
1 ^a . Média $\pm$ Desvio Padrão	9,8 $\pm$ 4,7	11,2 $\pm$ 7,4
Mediana	11,0	10,0
1 ^o e 3 ^o quartil	4,0-18,0	5,0-29,0
2 ^a . Média $\pm$ Desvio Padrão	7,4 $\pm$ 3,7	10,1 $\pm$ 8,1
Mediana	7,0	8,5
1 ^o e 3 ^o quartil	0,0-13,0	2,0-25,0
3 ^a . Média $\pm$ Desvio Padrão	6,4 $\pm$ 3,4	-
Mediana	6,0	-
1 ^o e 3 ^o quartil	0,0-11,0	-
Significância (P)	Friedman = 0,084	Wilcoxon = 0,354
GRO = Grupo Recebendo Opióides	GSO = Grupo Sem Opióides	

Pela Tabela 8 percebe-se que tanto o GRO quanto o GSO não apresentaram alterações significativas nos escores obtidos no Inventário de Depressão de Beck ao longo do tempo.

A distribuição por desempenho dos doentes de cada grupo, GRO e GSO, e a descrição estatística do escore do Inventário de Depressão de Beck estão apresentadas na Tabela 9.

Tabela 9: Comparação dos escores dos doentes obtidos no Inventário de Depressão de Beck - IDB e distribuição dos doentes por ponto de corte, nas três avaliações. São Paulo, 2005.

IDB Escore	GRO	GSO	Significância (P) Mann-Whitney	Escore desejável < 16*			
				GRO		GSO	
				n	%	n	%
1ª avaliação							
n	14	12					
Média ± DP	10,6±4,7	11,6±6,8	0,860	11	78,6	10	83,4
Mediana	11,0	11,5					
1º e 3º quartil	4,0-18,0	5,0-29,0					
2ª avaliação							
n	11	10					
Média ± DP	7,6±3,3	10,1±8,1	0,705	11	100,0	07	70,0
Mediana	8,0	8,5					
1º e 3º quartil	0,0-13,0	2,0-25,0					
3ª avaliação							
n	09	04					
Média ± DP	6,4±3,4	5,5±5,3	0,503	09	100,0	04	100,0
Mediana	6,0	4,0					
1º e 3º quartil	0,0-11,0	1,0-13,0					

GRO = Grupo Recebendo Opióides GSO = Grupo Sem Opióides DP = Desvio Padrão
 *Pontos de corte: escores entre 0 e 15 = ausência de depressão, entre 16 e 20 = disforia, acima de 20 = compatível com sintomas depressivos (Kendall, Hollon, Beck, Hammen, Ingram, 1987; Gorenstein, Andrade, 1998).

Percebe-se pela Tabela 9 que nenhum doente do GRO apresentou escore compatível com depressão. No GSO observaram-se doentes com escores de até 29 na primeira avaliação e 25 na segunda. À aplicação do teste estatístico de Mann-Whitney, não houve diferenças entre as médias de escore dos grupos.

4.2. Testes de função cognitiva, evolução e comparação entre o GRO e GSO.

Os testes empregados na avaliação da função cognitiva dos doentes foram o Teste de Trilhas – Parte A e B, Mini Exame do Estado Mental, Extensão de Dígitos (Ordem Direta e Ordem Inversa) e Bateria Breve de Rastreio Cognitivo, que estão apresentados a seguir.

As tabelas seguintes expõem o desempenho de cada grupo nos testes de função cognitiva e a análise estatística realizada nas comparações intra-grupos ao longo do tempo e inter-grupos em cada avaliação.

A avaliação dos escores do Teste de Trilhas, Parte A e Parte B, para cada grupo pode ser observada na Tabela 10.

Tabela 10: Análise da evolução dos escores dos doentes obtidos no Teste de Trilhas, de acordo com o tempo de execução (s), ao longo do tempo. São Paulo, 2005.

Teste de Trilhas Avaliações	GRO (n=09)	GSO (n=10)
Parte A		
1 ^a . Média ± Desvio Padrão	51,2±17,4	60,3±28,9
Mediana	50,0	60,5
1 ^o e 3 ^o quartil	30,0-88,0	30,0-128,0
2 ^a . Média ± Desvio Padrão	57,6±25,9	68,6±54,1
Mediana	49,0	49,0
1 ^o e 3 ^o quartil	31,0-108,0	26,0-201,0
3 ^a . Média ± Desvio Padrão	56,1±27,9	-
Mediana	55,0	-
1 ^o e 3 ^o quartil	28,0-119,0	-
Significância (P)	Friedman = 0,641	Wilcoxon = 0,445
Parte B		
1 ^a . Média ± Desvio Padrão	112,4±34,9	124,0±79,0
Mediana	112,0	97,0
1 ^o e 3 ^o quartil	78,0-182,0	73,0-319,0
2 ^a . Média ± Desvio Padrão	171,8±128,2	100,7±59,4
Mediana	134,0	88,0
1 ^o e 3 ^o quartil	60,0-490,0	40,0-211,0
3 ^a . Média ± Desvio Padrão	177,9±101,4	-
Mediana	159,0	-
1 ^o e 3 ^o quartil	52,0-408,0	-
Significância (P)	Friedman = 0,368	Wilcoxon = 0,374

GRO = Grupo Recebendo Opióides

GSO = Grupo Sem Opióides

* Um doente não conseguiu realizar o teste.

Nota-se pela Tabela 10 que ao longo do tempo, no Teste de Trilhas – Parte A e B, tanto o GRO quanto o GSO não apresentaram modificações significativas em seus escores ao longo do tempo.

A comparação entre os resultados dos doentes do Grupo Recebendo Opióides (GRO) e do Grupo Sem Opióides (GSO), no Teste de Trilhas – Parte A e Parte B, pode ser observada na Tabela 11.

Tabela 11: Comparação dos escores dos doentes obtidos no Teste de Trilhas, de acordo com o tempo (s) de execução, número de doentes que erraram o teste e percentual de erro, nas três avaliações. São Paulo, 2005.

Teste de Trilhas	GRO	GSO	Significância (P) Mann-Whitney
Parte A			
1ª avaliação			
n	14	12	0,940
Média ± DP (s)	55,9±16,1	59,3±28,1	
Mediana (s)	56,0	60,5	
1º e 3º quartil (s)	30,0-88,0	30,0-128,0	
Doentes que erraram n (%)	-	03 (25,0)	
Média % de erro± DP	-	10,7±11,5	
2ª avaliação			
n	11	10	0,605
Média ± DP (s)	61,7±25,0	68,6±54,1	
Mediana (s)	62,0	49,0	
1º e 3º quartil (s)	31,0-108,0	26,0-201,0	
Doentes que erraram n (%)	-	-	
Média % de erro± DP	-	-	
3ª avaliação			
n	09	04	0,824
Média ± DP (s)	56,1±27,9	48,0±20,5	
Mediana (s)	55,0	42,5	
1º e 3º quartil (s)	28,0-119,0	30,0-77,0	
Doentes que erraram n (%)	-	-	
Média % de erro± DP	-	-	
Parte B			
1ª avaliação			
n	14	12	0,403
Média ± DP (s)	158,1±98,3	143,1±92,1	
Mediana (s)	128,5	103,5	
1º e 3º quartil (s)	71,0-399,0	63,0-319,0	
Doentes que erraram n (%)	04 (28,6)	07 (58,3)	
Média % de erro± DP	44,8 ±32,9	39,3±40,6	
2ª avaliação			
n	10*	09	0,133
Média ± DP (s)	163,2±123,9	100,7±59,4	
Mediana (s)	120,5	88,0	
1º e 3º quartil (s)	60,0-490,0	40,0-211,0	
Doentes que erraram n (%)	04 (40,0)	03 (33,3)	
Média % de erro± DP	31,3±19,4	44,4±39,6	
3ª avaliação			
n	09	04	0,199
Média ± DP (s)	177,9±101,4	100,8±81,1	
Mediana (s)	159,0	68,0	
1º e 3º quartil (s)	52,0-408,0	46,0-221,0	
Doentes que erraram n (%)	03 (33,3)	-	
Média % de erro± DP	27,8±16,9	-	

GRO=Grupo Recebendo Opióides

GSO=Grupo Sem Opióides

DP=Desvio Padrão

Interpretação do escore: menor tempo = melhor resultado. *Um doente não conseguiu realizar o teste.

Pela Tabela 11, observa-se que não houve diferença entre os grupos no desempenho do Teste de Trilhas – Parte A e B.

A avaliação dos escores do Grupo Recebendo Opióides e do Grupo Sem Opióides no Mini Exame do Estado Mental ao longo do tempo está exposta na Tabela 12.

Tabela 12: Análise da evolução dos escores dos doentes obtidos no Mini-exame do Estado Mental - MEM, ao longo do tempo. São Paulo, 2005.

MEM Avaliações	GRO (n=09)	GSO (n=10)
1 ^a . Média $\pm$ Desvio Padrão	28,7 $\pm$ 1,7	28,1 $\pm$ 1,6
Mediana	29,0	29,0
1 ^o e 3 ^o quartil	25,0-30,0	24,0-29,0
2 ^a . Média $\pm$ Desvio Padrão	28,0 $\pm$ 1,0	28,0 $\pm$ 1,3
Mediana	28,0	28,0
1 ^o e 3 ^o quartil	27,0-30,0	26,0-30,0
3 ^a . Média $\pm$ Desvio Padrão	27,7 $\pm$ 1,7	-
Mediana	28,0	-
1 ^o e 3 ^o quartil	25,0-30,0	-
Significância (P)	Friedman = 0,078	Wilcoxon = 0,792
GRO = Grupo Recebendo Opióides	GSO = Grupo Sem Opióides	

Observa-se pela Tabela 12 que, na aplicação dos testes estatísticos, não houve diferenças significativas ao longo do tempo nos escores do GRO e GSO no Mini-exame do Estado Mental.

A estatística descritiva dos escores do Mini-exame do Estado Mental, a comparação entre o Grupo Recebendo Opióides e Grupo Sem Opióides e a distribuição dos doentes de acordo com o desempenho estão expostas na Tabela 13.

Tabela 13: Comparação dos escores dos doentes obtidos no Mini-exame do Estado Mental – MEM e adequação do escore, nas três avaliações. São Paulo, 2005.

MEM	GRO	GSO	Significância (P) Mann-Whitney	Escore adequado*			
				GRO		GSO	
				n	%	n	%
1ª avaliação							
n	14	12					
Média ± DP	28,4±1,7	28,3±1,5	0,495	11	78,7	11	91,7
Mediana	29,0	29,0					
1º e 3º quartil	25,0-30,0	24,0-30,0					
2ª avaliação							
n	11	10					
Média ± DP	27,4±3,0	28,0±1,3	0,863	06	54,6	09	90,0
Mediana	28,0	28,0					
1º e 3º quartil	19,0-30,0	26,0-30,0					
3ª avaliação							
n	09	04					
Média ± DP	27,7±1,7	28,0±0,0	1,000	05	55,6	03	75,0
Mediana	28,0	28,0					
1º e 3º quartil	25,0-30,0	28,0-28,0					

GRO=Grupo Recebendo Opióides

GSO=Grupo Sem Opióides

DP=Desvio Padrão

*Ponto de corte: 5 a 8 anos de escolaridade ≥ 26 pontos, 9 a 11 anos de escolaridade ≥ 28 pontos, acima de 11 anos de escolaridade ≥ 29 pontos (Brucki, Nitrini, Caramelli, Bertolucci, Okamoto, 2003).

Observa-se na Tabela 13 que o GRO e o GSO tiveram médias de escore do MEM semelhantes no decorrer do período de avaliação, variando entre 27,4 e 28,4. Não houve diferenças estatisticamente significativas entre as médias de escore dos grupos nas três avaliações. O desempenho no teste, considerando-se os pontos de corte, foi adequado para a maioria dos doentes nos dois grupos.

A análise dos escores dos doentes do GRO e GSO no teste de Extensão de Dígitos, ao longo do tempo, pode ser observada na Tabela 14.

Tabela 14: Análise da evolução dos escores dos doentes obtidos no teste de Extensão de Dígitos, Ordem Direta e Ordem Inversa, ao longo do tempo. São Paulo, 2005.

Extensão de Dígitos Avaliações	GRO (n=09)	GSO (n=10)
Ordem Direta		
1 ^a . Média ± Desvio Padrão	9,0±2,4	8,4±1,4
Mediana	10,0	8,0
1 ^o e 3 ^o quartil	5,0-12,0	6,0-11,0
2 ^a . Média ± Desvio Padrão	9,0±2,3	8,4±1,8
Mediana	10,0	8,0
1 ^o e 3 ^o quartil	5,0-11,0	6,0-12,0
3 ^a . Média ± Desvio Padrão	8,6±2,0	-
Mediana	9,0	-
1 ^o e 3 ^o quartil	5,0-11,0	-
Significância (P)	Friedman = 0,834	Wilcoxon = 0,886
Ordem Inversa		
1 ^a . Média ± Desvio Padrão	3,9±1,8	4,8±2,0
Mediana	4,0	5,0
1 ^o e 3 ^o quartil	2,0-8,0	2,0-8,0
2 ^a . Média ± Desvio Padrão	3,6±1,4	5,4±1,6
Mediana	4,0	5,0
1 ^o e 3 ^o quartil	2,0-6,0	3,0-8,0
3 ^a . Média ± Desvio Padrão	4,7±1,6	-
Mediana	5,0	-
1 ^o e 3 ^o quartil	2,0-7,0	-
Significância (P)	Friedman = 0,291	Wilcoxon = 0,250
GRO = Grupo Recebendo Opióides GSO = Grupo Sem Opióides		

Pela Tabela 14 nota-se que os escores do GRO e GSO no teste de Extensão de Dígitos, ao longo do tempo, não se modificaram.

A comparação entre os grupos no teste de Extensão de Dígitos e a distribuição dos doentes segundo o escore obtido podem ser observadas na tabela 15.

Tabela 15: Comparação dos escores dos doentes obtidos no teste de Extensão de Dígitos, Ordem Direta e Ordem Inversa, e distribuição dos doentes de acordo com o ponto de corte, nas três avaliações. São Paulo, 2005.

Extensão de Dígitos Ordem Direta	GRO	GSO	Significância (P) Mann-Whitney	Número de acerto ≥ 5 ¹			
				GRO		GSO	
				n	%	n	%
1ª avaliação							
n	14	12					
Média $\pm$ DP	8,1 $\pm$ 2,4	8,7 $\pm$ 1,5	0,494	14	100,0	12	100,0
Mediana	8,0	8,5					
1º e 3º quartil	5,0-12,0	6,0-11,0					
2ª avaliação							
n	11	10					
Média $\pm$ DP	8,7 $\pm$ 2,2	8,4 $\pm$ 1,8	0,654	11	100,0	10	100,0
Mediana	10,0	8,0					
1º e 3º quartil	5,0-11,0	6,0-12,0					
3ª avaliação							
n	09	04					
Média $\pm$ DP	8,6 $\pm$ 2,0	8,0 $\pm$ 1,4	0,604	09	100,0	04	100,0
Mediana	9,0	7,5					
1º e 3º quartil	5,0-11,0	7,0-10,0					
Extensão de Dígitos Ordem Inversa	Número de acerto ≥ 3 ¹						
	GRO		GSO				
	n	%	n	%			
1ª avaliação							
n	14		12				
Média $\pm$ DP	4,0 $\pm$ 1,8		4,6 $\pm$ 2,0		0,494		
Mediana	4,0		5,0				
1º e 3º quartil	2,0-8,0		2,0-8,0				
2ª avaliação							
n	11		10				
Média $\pm$ DP	3,6 $\pm$ 1,6		5,4 $\pm$ 1,6		0,029*		
Mediana	4,0		5,0				
1º e 3º quartil	2,0-6,0		3,0-8,0				
3ª avaliação							
n	09		04				
Média $\pm$ DP	4,7 $\pm$ 1,6		5,3 $\pm$ 3,4		0,940		
Mediana	5,0		4,5				
1º e 3º quartil	2,0-7,0		2,0-10,0				

GRO = Grupo Recebendo Opióides GSO = Grupo Sem Opióides DP = Desvio Padrão

* $P < 0,05$ – estatisticamente significativo.

¹Valores iguais ou superiores indicam função cognitiva adequada (Nitrini, Lefèvre, Mathias, Caramelli, Carrilho, Sauaia, et al, 1994).

Pela Tabela 15 nota-se que, no teste de Extensão de Dígitos na Ordem Direta, não houve diferenças significativas entre os grupos. Em relação à Extensão de Dígitos na Ordem Inversa, observa-se que na segunda avaliação o GRO mostrou pior desempenho ($P=0,029$). O índice de acerto da Ordem Inversa foi menor que na Ordem Direta e variou entre 63,6% e 100,0%.

O último teste utilizado para avaliação das funções cognitivas foi a Bateria Breve de Rastreio Cognitivo. Essa bateria é composta de testes de Percepção Visual, Nomeação, Fluência Verbal, Desenho do Relógio, Memória Incidental, Memória Imediata, Aprendizado, Memória após 5 minutos e Reconhecimento. Na Tabela 16 encontra-se a análise das médias de escore de cada grupo, ao longo do tempo.

Tabela 16: Análise da evolução dos escores dos doentes obtidos nos testes da Bateria Breve de Rastreio Cognitivo, ao longo do tempo. São Paulo, 2005.

Teste BBRC	GRO (n=9) ¹			GSO (n=10)		
	M ± DP	Md	1 ^a e 3 ^a quartil	M ± DP	Md	1 ^a e 3 ^a quartil
Percepção Visual						
1 ^a avaliação	10,0±0,0	10,0	10,0-10,0	10,0±0,0	10,0	10,0-10,0
2 ^a avaliação	10,0±0,0	10,0	10,0-10,0	10,0±0,0	10,0	10,0-10,0
3 ^a avaliação	10,0±0,0	10,0	10,0-10,0	-	-	-
Significância (P)	Friedman = 1,000			Wilcoxon = 1,000		
Nomeação						
1 ^a avaliação	9,9±0,3	10,0	9,0-10,0	10,0±0,0	10,0	10,0-10,0
2 ^a avaliação	10,0±0,0	10,0	10,0-10,0	10,0±0,0	10,0	10,0-10,0
3 ^a avaliação	9,9±0,3	10,0	9,0-10,0	-	-	-
Significância (P)	Friedman = 0,368			Wilcoxon = 1,000		
Fluência Verbal						
1 ^a avaliação	16,4±4,6	18,0	8,0-22,0	14,5±4,7	14,0	8,0-23,0
2 ^a avaliação	17,0±5,9	18,0	5,0-23,0	14,2±4,8	13,5	8,0-23,0
3 ^a avaliação	16,3±4,0	17,0	10,0-21,0	-	-	-
Significância (P)	Friedman = 0,441			Wilcoxon = 0,622		
Desenho do Relógio						
1 ^a avaliação	8,7±2,1	10,0	4,0-10,0	9,9±0,3	10,0	9,0-10,0
2 ^a avaliação	8,6±2,6	10,0	4,0-10,0	8,6±2,0	9,5	4,0-10,0
3 ^a avaliação	10,0±0,0	10,0	10,0-10,0	-	-	-
Significância (P)	Friedman = 0,058			Wilcoxon = 0,039*		
Memória Incidental						
1 ^a avaliação	6,3±2,3	6,0	3,0-10,0	6,2±1,5	6,5	4,0-8,0
2 ^a avaliação	7,8±1,9	8,0	5,0-10,0	8,7±0,7	9,0	8,0-10,0
3 ^a avaliação	7,9±2,4	9,0	4,0-10,0	-	-	-
Significância (P)	Friedman = 0,038*			Wilcoxon = 0,005*		
Memória Imediata						
1 ^a avaliação	8,4±1,6	9,0	6,0-10,0	8,6±1,0	9,0	7,0-10,0
2 ^a avaliação	8,7±1,6	9,0	5,0-10,0	9,2±0,8	9,0	8,0-10,0
3 ^a avaliação	8,4±1,5	9,0	6,0-10,0	-	-	-
Significância (P)	Friedman = 0,902			Wilcoxon = 0,107		
Aprendizado						
1 ^a avaliação	9,0±1,1	9,0	7,0-10,0	8,4±1,4	8,5	5,0-10,0
2 ^a avaliação	8,9±1,7	9,5	5,0-10,0	9,6±0,7	10,0	8,0-10,0
3 ^a avaliação	8,9±2,1	10,0	4,0-10,0	-	-	-
Significância (P)	Friedman = 0,951			Wilcoxon = 0,016*		
Memória 5 min						
1 ^a avaliação	8,5±1,8	9,0	5,0-10,0	8,5±1,2	9,0	6,0-10,0
2 ^a avaliação	9,1±1,4	9,5	6,0-10,0	9,2±1,1	10,0	7,0-10,0
3 ^a avaliação	8,8±2,2	10,0	4,0-10,0	-	-	-
Significância (P)	Friedman = 0,144			Wilcoxon = 0,159		
Reconhecimento						
1 ^a avaliação	10,0±0,0	10,0	10,0-10,0	9,9±0,3	10,0	9,0-10,0
2 ^a avaliação	10,0±0,0	10,0	10,0-10,0	9,9±0,3	10,0	9,0-10,0
3 ^a avaliação	10,0±0,0	10,0	10,0-10,0	-	-	-
Significância (P)	Friedman = 1,000			Wilcoxon = 1,000		

GRO = Grupo Recebendo Opióides GSO = Grupo Sem Opióides

M = Média DP = Desvio Padrão Md = Mediana

*P < 0,05 – estatisticamente significativo.

¹Um doente não quis fazer os testes de Aprendizado, Memória após 5 minutos e Reconhecimento (n=8).

Observa-se pela Tabela 16 que o GRO melhorou ao longo do tempo no teste de Memória Incidental ($P=0,038$) e houve tendência no teste de Desenho do Relógio ($P=0,058$). O GSO melhorou no teste de Memória Incidental ($P=0,005$) e no Aprendizado ($P=0,016$) e piorou no Desenho do Relógio ($P=0,039$). Nas demais comparações não se observaram diferenças.

Os resultados do teste de Percepção e Nomeação das dez figuras, contidas na folha de papel da Bateria Breve de Rastreio Cognitivo, podem ser observados na Tabela 17.

Tabela 17: Comparação entre os escores dos doentes, obtidos nos testes de Percepção Visual e Nomeação das figuras da Bateria Breve de Rastreio Cognitivo – BBRC, nas três avaliações. São Paulo, 2005.

Teste BBRC	GRO	GSO	Significância (P) Mann-Whitney
Percepção Visual			
1ª avaliação			
n	14	12	
Média ± DP	10,0±0,0	10,0±0,0	1,000
Mediana	10,0	10,0	
1º e 3º quartil	10,0- 10,0	10,0-10,0	
2ª avaliação			
n	11	10	
Média ± DP	9,5±1,8	10,0±0,0	0,756
Mediana	10,0	10,0	
1º e 3º quartil	4,0-10,0	10,0-10,0	
3ª avaliação			
n	09	04	
Média ± DP	10,0±0,0	10,0±0,0	1,000
Mediana	10,0	10,0	
1º e 3º quartil	10,0-10,0	10,0-10,0	
Nomeação			
1ª avaliação			
n	14	12	
Média ± DP	9,9±0,3	10,0±0,0	0,781
Mediana	10,0	10,0	
1º e 3º quartil	9,0-10,0	10,0-10,0	
2ª avaliação			
n	11	10	
Média ± DP	9,5±1,8	10,0±0,0	0,756
Mediana	10,0	10,0	
1º e 3º quartil	4,0-10,0	10,0-10,0	
3ª avaliação			
n	09	04	
Média ± DP	9,9±0,3	10,0±0,0	0,825
Mediana	10,0	10,0	
1º e 3º quartil	9,0-10,0	10,0-10,0	

GRO = Grupo Recebendo Opióides GSO = Grupo Sem Opióides DP = Desvio Padrão

Pela Tabela 17 nota-se que os doentes de ambos os grupos tiveram ótimo desempenho quanto à percepção e nomeação dos desenhos, com médias entre 9,5 e 10,0. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos.

A análise do escore e a distribuição dos doentes do GRO e GSO, de acordo com o teste de Fluência Verbal da Bateria Breve de Rastreio Cognitivo, está apresentada na Tabela 18.

Tabela 18: Comparação dos escores dos doentes, obtidos no teste de Fluência Verbal da Bateria Breve de Rastreio Cognitivo e distribuição dos doentes de acordo com o ponto de corte, nas três avaliações. São Paulo, 2005.

Fluência Verbal	GRO	GSO	Significância (P) Mann-Whitney	Número de acerto ≥ 13			
				GRO		GSO	
				n	%	n	%
1ª avaliação							
n	14	12					
Média $\pm$ DP	15,8 $\pm$ 4,3	14,8 $\pm$ 4,4	0,527	10	71,4	10	83,3
Mediana	16,5	14,0					
1º e 3º quartil	8,0-22,0	8,0-23,0					
2ª avaliação							
n	11	10					
Média $\pm$ DP	15,5 $\pm$ 6,6	14,2 $\pm$ 4,9	0,426	09	81,8	08	80,0
Mediana	17,0	13,5					
1º e 3º quartil	4,0-23,0	8,0-23,0					
3ª avaliação							
n	09	04					
Média $\pm$ DP	16,3 $\pm$ 4,0	18,0 $\pm$ 2,9	0,503	07	77,8	04	100,0
Mediana	17,0	18,5					
1º e 3º quartil	10,0-21,0	14,0-21,0					

GRO = Grupo Recebendo Opióides

GSO = Grupo Sem Opióides

DP = Desvio Padrão

*Valores iguais ou superiores indicam função cognitiva adequada (Brucki, Malheiros, Okamoto, Bertolucci, 1997).

Percebe-se pela Tabela 18 que no teste de Fluência Verbal a maioria dos doentes em ambos os grupos apresentaram bom desempenho. A análise estatística pela aplicação do teste de Mann-Whitney não demonstrou diferenças significativas entre os grupos, nas três avaliações.

A Tabela 19 a seguir mostra o desempenho dos grupos, GRO e GSO, no teste do Desenho do Relógio.

Tabela 19: Comparação dos escores dos doentes, obtidos no teste de Desenho do Relógio da Bateria Breve de Rastreio Cognitivo e distribuição dos doentes de acordo com o ponto de corte, nas três avaliações. São Paulo, 2005.

Desenho do Relógio	GRO	GSO	Significância (P) Mann-Whitney	Escore desejável $\geq 5^*$			
				GRO		GSO	
				n	%	n	%
1ª avaliação							
n	14	12					
Média $\pm$ DP	8,7 $\pm$ 1,7	9,9 $\pm$ 0,3	0,023*	13	92,9	12	100,0
Mediana	9,0	10,0					
1º e 3º quartil	4,0-10,0	9,0-10,0					
2ª avaliação							
n	11	10					
Média $\pm$ DP	8,7 $\pm$ 2,4	8,6 $\pm$ 2,0	0,605	09	81,8	09	90,0
Mediana	10,0	9,5					
1º e 3º quartil	4,0-10,0	4,0-10,0					
3ª avaliação							
n	09	04					
Média $\pm$ DP	10,0 $\pm$ 0,0	8,0 $\pm$ 2,8	0,199	09	100,0	03	75,0
Mediana	10,0	9,0					
1º e 3º quartil	10,0-10,0	4,0-10,0					

GRO = Grupo Recebendo Opióides

GSO = Grupo Sem Opióides

DP = Desvio Padrão

*Valores iguais ou superiores indicam função cognitiva adequada (Nitrini, Lefèvre, Mathias, Caramelli, Carrilho, Sauaia, et al, 1994).

Observa-se pela Tabela 19 que no teste de Desenho do Relógio os grupos tiveram bom desempenho, com percentual de doentes com escore adequado entre 75,0% e 100,0%. Na comparação entre os grupos, houve diferença significativa na primeira avaliação, na qual o GSO teve média de escore superior ao GRO. Isto é, o GSO teve melhor desempenho na primeira avaliação.

Os resultados do teste da Memória Incidental, do Grupo Com Opióides e do Grupo Sem Opióides, estão a seguir descritos na Tabela 20.

Tabela 20: Comparação dos escores dos doentes, obtidos no teste de Memória Incidental da Bateria Breve de Rastreio Cognitivo, nas três avaliações. São Paulo, 2005.

Memória Incidental	GRO	GSO	Significância (P)
			Mann-Whitney
1ª avaliação			
N	14	12	
Média ± DP	6,3±2,0	5,9±1,5	0,705
Mediana	6,0	6,0	
1º e 3º quartil	3,0-10,0	4,0-8,0	
2ª avaliação			
n	11	10	
Média ± DP	6,9±2,9	8,7±0,7	0,152
Mediana	7,0	9,0	
1º e 3º quartil	0,0-10,0	8,0-10,0	
3ª avaliação			
n	09	04	
Média ± DP	7,9±2,4	9,3±1,0	0,503
Mediana	9,0	9,5	
1º e 3º quartil	4,0-10,0	8,0-10,0	
GRO = Grupo Recebendo Opióides GSO = Grupo Sem Opióides DP = Desvio Padrão			

Nota-se pela Tabela 20 que, de modo geral, o pior desempenho no teste de Memória Incidental ocorreu no GRO, na segunda avaliação, na qual a variação de escore foi entre 0,0 e 10,0. Na comparação entre os dois grupos, não houve diferenças significativas nas três avaliações.

A comparação dos escores do teste da Memória Incidental, do Grupo Com Opióides e do Grupo Sem Opióides, está exposta na tabela 21.

Tabela 21: Comparação dos escores dos doentes, obtidos no teste de Memória Imediata da Bateria Breve de Rastreio Cognitivo, nas três avaliações. São Paulo, 2005.

Memória Imediata	GRO	GSO	Significância (P)
Mann-Whitney			
1ª avaliação			
n	14	12	
Média ± DP	8,6±1,3	8,1±1,5	0,462
Mediana	9,0	9,0	
1º e 3º quartil	6,0-10,0	5,0-10,0	
2ª avaliação			
n	11	10	
Média ± DP	8,0±2,5	9,2±0,8	0,282
Mediana	9,0	9,0	
1º e 3º quartil	2,0-10,0	8,0-10,0	
3ª avaliação			
n	09	04	
Média ± DP	8,4±1,5	9,5±1,0	0,260
Mediana	9,0	10,0	
1º e 3º quartil	6,0-10,0	8,0-10,0	
GRO = Grupo Recebendo Opióides GSO = Grupo Sem Opióides DP = Desvio Padrão			

Pela Tabela 21, tem-se que, de modo geral, o pior desempenho no teste de Memória Imediata ocorreu no GRO na segunda avaliação, a variação de escore foi entre 2,0 e 10,0. Na análise estatística realizada para comparação dos grupos, não houve diferenças significativas nas três avaliações.

A seguir, na Tabela 22, encontra-se a comparação entre os escores dos doentes do Grupo Recebendo Opióides e do Grupo Sem Opióides no teste de Aprendizado da Bateria Breve de Rastreio Cognitivo.

Tabela 22: Comparação dos escores dos doentes, obtidos no teste de Aprendizado da Bateria Breve de Rastreio Cognitivo, nas três avaliações. São Paulo, 2005.

Aprendizado	GRO	GSO	Significância (P)
			Mann-Whitney
1ª avaliação			
n	14	12	
Média ± DP	8,9±1,1	8,3±1,4	0,374
Mediana	9,0	8,5	
1º e 3º quartil	7,0-10,0	5,0-10,0	
2ª avaliação			
n	11	10	
Média ± DP	8,3±2,0	9,6±0,7	0,114
Mediana	9,0	10,0	
1º e 3º quartil	5,0 -10,0	8,0-10,0	
3ª avaliação			
n	08*	04	
Média ± DP	8,9±2,1	10,0±0,0	0,368
Mediana	10,0	10,0	
1º e 3º quartil	4,0-10,0	10,0-10,0	

GRO = Grupo Recebendo Opióides

GSO = Grupo Sem Opióides

DP = Desvio Padrão

*Um doente não quis continuar o teste.

Na Tabela 22 é possível observar que, de modo geral, o pior desempenho no teste de Aprendizado ocorreu no GRO na terceira avaliação, na qual a variação de escore foi maior entre 4,0 e 10,0. A análise estatística não revelou diferenças significativas entre os grupos.

Os resultados referentes ao teste de Memória após 5 minutos da Bateria Breve de Rastreio Cognitivo podem ser observados na Tabela 23.

Tabela 23: Comparação dos escores dos doentes, obtidos no teste de Memória após 5 minutos da Bateria Breve de Rastreio Cognitivo, nas três avaliações. São Paulo, 2005.

M5	GRO	GSO	Significância (P)
Mann-Whitney			
1ª avaliação			
n	14	12	
Média ± DP	8,4±1,7	8,3±1,3	0,705
Mediana	8,5	9,0	
1º e 3º quartil	5,0-10,0	6,0-10,0	
2ª avaliação			
n	11	10	
Média ± DP	8,8±1,7	9,2±1,1	0,705
Mediana	9,0	10,0	
1º e 3º quartil	5,0-10,0	7,0-10,0	
3ª avaliação			
n	08*	04	
Média ± DP	8,8±2,2	9,8±0,5	0,683
Mediana	10,0	10,0	
1º e 3º quartil	4,0-10,0	9,0-10,0	

GRO = Grupo Recebendo Opióides

GSO = Grupo Sem Opióides

DP = Desvio Padrão

*Um doente não quis continuar o teste.

Observa-se pela Tabela 23 que, de modo geral, no teste de Memória após 5 minutos (latência) o pior desempenho ocorreu no GRO na terceira avaliação, na qual a variação de escore foi entre 4,0 e 10,0. A análise estatística não revelou diferenças significativas entre os grupos.

A análise do escore do GRO e GSO no teste de reconhecimento das figuras, Bateria Breve de Rastreio Cognitivo, pode ser observada na Tabela 24.

Tabela 24: Comparação dos escores dos doentes, obtidos no teste de Reconhecimento da Bateria Breve de Rastreio Cognitivo, nas três avaliações. São Paulo, 2005.

Reconhecimento	GRO	GSO	Significância (P)
Mann-Whitney			
1ª avaliação			
n	14	12	
Média ± DP	10,0±0,0	9,9±0,3	0,742
Mediana	10,0	10,0	
1º e 3º quartil	10,0-10,0	9,0-10,0	
2ª avaliação			
n	11	10	
Média ± DP	10,0±0,0	9,9±0,3	0,705
Mediana	10,0	10,0	
1º e 3º quartil	10,0-10,0	9,0-10,0	
3ª avaliação			
n	08*	04	
Média ± DP	10,0±0,0	10,0±0,0	1,000
Mediana	10,0	10,0	
1º e 3º quartil	10,0-10,0	10,0-10,0	

GRO = Grupo Recebendo Opióides

GSO = Grupo Sem Opióides

DP = Desvio Padrão

*Um doente não quis continuar o teste.

Nota-se pela Tabela 24 que todos os doentes do GRO tiveram desempenho perfeito no teste de Reconhecimento das figuras, enquanto o GSO apresentou pequena variação de escore (9,0 a 10,0). A análise estatística não apresentou diferenças significativas entre os escores dos grupos.

Encontra-se a seguir a Tabela 25 com a síntese comparativa dos resultados dos grupos de doentes na Bateria Breve de Rastreio Cognitivo.

Tabela 25: Síntese da comparação entre os resultados dos doentes na Bateria Breve de Rastreio Cognitivo - BBRC. São Paulo, 2005.

Testes da BBRC	GRO Média ± DP	GSO Média ± DP	Significância (P)
Percepção Visual			
1 ^a . avaliação	10,0±0,0	10,0±0,0	1,000
2 ^a . avaliação	9,5±1,8	10,0±0,0	0,756
3 ^a . avaliação	10,0±0,0	10,0±0,0	1,000
Nomeação			
1 ^a . avaliação	9,9±0,3	10,0±0,0	0,781
2 ^a . avaliação	9,5±1,8	10,0±0,0	0,756
3 ^a . avaliação	9,9±0,3	10,0±0,0	0,825
Fluência Verbal			
1 ^a . avaliação	15,8±4,3	14,8±4,4	0,527
2 ^a . avaliação	15,5±6,6	14,2±4,9	0,426
3 ^a . avaliação	16,3±4,0	18,0±2,9	0,503
Desenho do Relógio			
1 ^a . avaliação	8,7±1,7	9,9±0,3	0,023*
2 ^a . avaliação	8,7±2,4	8,6±2,0	0,605
3 ^a . avaliação	10,0±0,0	8,0±2,8	0,199
Memória Incidental			
1 ^a . avaliação	6,3±2,0	5,9±1,5	0,705
2 ^a . avaliação	6,9±2,9	8,7±0,7	0,152
3 ^a . avaliação	7,9±2,4	9,3±1,0	0,503
Memória Imediata			
1 ^a . avaliação	8,6±1,3	8,1±1,5	0,462
2 ^a . avaliação	8,0±2,5	9,2±0,8	0,282
3 ^a . avaliação	8,4±1,5	9,5±1,0	0,260
Aprendizado			
1 ^a . avaliação	8,9±1,1	8,3±1,4	0,374
2 ^a . avaliação	8,3±2,0	9,6±0,7	0,114
3 ^a . avaliação	8,9±2,1	10,0±0,0	0,368
Memória após 5 min			
1 ^a . avaliação	8,4±1,7	8,3±1,3	0,705
2 ^a . avaliação	8,8±1,7	9,2±1,1	0,705
3 ^a . avaliação	8,8±2,2	9,8±0,5	0,683
Reconhecimento			
1 ^a . avaliação	10,0±0,0	9,9±0,3	0,742
2 ^a . avaliação	10,0±0,0	9,9±0,3	0,705
3 ^a . avaliação	10,0±0,0	10,0±0,0	1,000

GRO = Grupo Recebendo Opióides

GSO = Grupo Sem Opióides

DP = Desvio Padrão

*P < 0,05 – estatisticamente significativo.

Seguem-se as Figuras 2, 3 e 4, sínteses da comparação das médias do Grupo Recebendo Opióides e Grupo Sem Opióides nos testes de função cognitiva.

Figura 2: Síntese gráfica da comparação das médias dos doentes do Grupo Recebendo Opióides (GRO) e Grupo Sem Opióides (GSO) no Teste de Trilhas, Mini-exame do Estado Mental, Inventário de Depressão de Beck e Extensão de Dígitos, nas três avaliações. São Paulo, 2005.

Figura 3: Síntese gráfica da comparação das médias dos doentes do Grupo Recebendo Opióides (GRO) e Grupo Sem Opióides (GSO) no teste de Percepção Visual, Nomeação, Memória Incidental, Memória Imediata, Aprendizado, Memória após 5 minutos, nas três avaliações. São Paulo, 2005.

Figura 4: Síntese gráfica da comparação das médias dos doentes do Grupo Recebendo Opióides (GRO) e Grupo Sem Opióides (GSO) no teste de Reconhecimento, Fluência Verbal e Desenho do Relógio, nas três avaliações. São Paulo, 2005.

4.3. Correlações entre o desempenho do GRO e GSO nos testes cognitivos, intensidade da dor e dose do opióide.

Para avaliação das relações entre o desempenho dos doentes, do Grupo Recebendo Opióides e Grupo Sem Opióides, nos testes de função cognitiva, intensidade da dor e dose do opióide foram realizados testes de correlação que estão apresentados nesta seção.

As correlações entre a intensidade da dor e os escores dos testes de função cognitiva podem ser observadas na Tabela 26.

Tabela 26: Correlações entre a intensidade da dor e os resultados do GRO e GSO nos testes de função cognitiva, nas três avaliações. São Paulo, 2005.

Intensidade da dor x Testes de função cognitiva	Coeficiente de correlação de Spearman - r (P)					
	1ª avaliação		2ª avaliação		3ª avaliação	
	GRO	GSO	GRO	GSO	GRO	GSO
Inventário de Depressão de Beck	-0,023 (0,938)	0,086 (0,801)	0,128 (0,708)	-0,049 (0,891)	-0,017 (0,966)	-0,105 (0,895)
Teste de Trilhas - A	0,143 (0,627)	0,470 (0,145)	0,362 (0,275)	0,172 (0,635)	0,226 (0,559)	0,738 (0,275)
Teste de Trilhas - B	0,289 (0,316)	0,253 (0,452)	-0,140 (0,699)	0,135 (0,729)	0,217 (0,576)	0,211 (0,789)
Mini-exame do Estado Mental	-0,180 (0,539)	-0,283 (0,399)	-0,021 (0,950)	-0,013 (0,972)	-0,890 (0,001)*	-
Extensão de Dígitos Ordem Direta	-0,071 (0,808)	-0,377 (0,253)	0,224 (0,507)	0,216 (0,550)	-0,253 (0,511)	-0,778 (0,222)
Extensão de Dígitos Ordem Inversa	0,275 (0,342)	-0,423 (0,195)	-0,145 (0,671)	-0,138 (0,705)	-0,447 (0,227)	0,316 (0,684)
Percepção Visual	nt	nt	0,453 (0,162)	nt	nt	nt
Nomeação	-0,318 (0,267)	nt	0,453 (0,162)	nt	0,001 (1,000)	nt
Fluência Verbal	-0,076 (0,796)	-0,553 (0,077)	-0,399 (0,224)	-0,271 (0,449)	-0,458 (0,215)	-0,632 (0,368)
Desenho do Relógio	-0,094 (0,750)	0,152 (0,655)	-0,101 (0,767)	0,174 (0,631)	-	-0,056 (0,944)
Memória Incidental	-0,578 (0,030)*	0,469 (0,145)	-0,227 (0,501)	0,163 (0,653)	-0,775 (0,014)*	0,778 (0,222)
Memória Imediata	-0,436 (0,119)	0,496 (0,120)	-0,169 (0,618)	0,328 (0,354)	-0,684 (0,042)*	0,272 (0,728)
Aprendizado	-0,168 (0,565)	0,506 (0,112)	-0,353 (0,287)	0,330 (0,352)	-0,136 (0,747)	-
Memória após 5 minutos	-0,490 (0,075)	0,593 (0,055)	0,015 (0,966)	0,305 (0,391)	-0,736 (0,037)*	-0,544 (0,456)
Reconhecimento	nt	0,152 (0,655)	nt	0,352 (0,318)	nt	nt

* P<0,05 = estatisticamente significativo

nt = não testado, todos os doentes acertaram completamente o teste

Analisando-se as correlações entre a intensidade da dor e os testes de função cognitiva presentes na Tabela 26, nota-se que apenas o GRO teve correlações significativas na primeira e última avaliações. Na primeira avaliação, houve correlação negativa entre a intensidade da dor e a Memória Incidental ($P=0,030$). Na terceira avaliação, houve correlação negativa significativa entre a intensidade da dor e o escore total do Mini-exame do Estado Mental ($P=0,001$), Memória Incidental ($P=0,014$), Memória Imediata ($P=0,042$), e Memória após 5 minutos – latência ($P=0,037$). Em todos os casos, observou-se uma correlação negativa, ou seja, quanto menor a intensidade da dor, melhor foi o desempenho nos testes.

Na Tabela 27 estão apresentadas as correlações entre a dose diária do opióide convertida para morfina e o desempenho nos testes de função cognitiva.

Tabela 27: Correlações entre a dose diária do opióide convertida para morfina e os resultados dos testes de função cognitiva do GRO, nas três avaliações. São Paulo, 2005.

Dose do opióide x Testes de função cognitiva	Coefficiente de correlação Spearman - r (P)		
	1ª avaliação	2ª avaliação	3ª avaliação
Inventário de Depressão de Beck	0,158 (0,590)	-0,325 (0,359)	-0,184 (0,635)
Teste de Trilhas - A	0,100 (0,733)	-0,274 (0,443)	0,142 (0,715)
Teste de Trilhas - B	-0,262 (0,365)	-0,579 (0,079)	-0,233 (0,546)
Mini-exame do Estado Mental	0,408 (0,148)	0,307 (0,388)	-0,220 (0,569)
Extensão de Dígitos Ordem Direta	0,196 (0,503)	-0,175 (0,629)	0,127 (0,746)
Extensão de Dígitos Ordem Inversa	0,027 (0,928)	0,408 (0,242)	0,346 (0,362)
Percepção visual	nt	nt	nt
Nomeação	0,207 (0,477)	nt	0,548 (0,127)
Fluência verbal	-0,119 (0,684)	0,061 (0,867)	0,424 (0,256)
Desenho do relógio	0,212 (0,467)	0,562 (0,091)	nt
Memória incidental	0,458 (0,100)	0,280 (0,434)	0,148 (0,704)
Memória imediata	0,080 (0,786)	0,209 (0,562)	0,111 (0,776)
Aprendizado	0,041 (0,888)	0,210 (0,560)	0,436 (0,280)
Memória após 5 minutos	0,108 (0,714)	-0,243 (0,499)	0,300 (0,470)
Reconhecimento	nt	nt	nt

nt = não testada, todos os doentes acertaram completamente o teste.

Observa-se pela Tabela 27 que não houve correlação significativa entre a dose do opióide e os testes de função cognitiva, em nenhuma das avaliações.

A seguir, apresenta-se a Tabela 28 com síntese dos testes cognitivos estudados e suas correlações com as demais variáveis.

Tabela 28: Síntese da evolução dos escores dos testes de função cognitiva ao longo do tempo, comparação entre os grupos e as correlações significativas resultantes com a intensidade da dor e a dose do opióide. São Paulo, 2005.

Testes	Evolução ao longo do tempo		Comparação entre grupos	Correlações com a intensidade da dor		Correlações com a dose do opióide
	GRO 1ª / 2ª / 3ª avaliações	GSO 1ª / 2ª avaliações	GRO e GSO	GRO	GSO	GRO
Intensidade da dor	Diminuiu $P=0,023$	$P=0,750$	$P \geq 0,07$	-	-	-
Inventário de Depressão de Beck	$P=0,084$	$P=0,354$	$P \geq 0,503$	$P \geq 0,708$	$P \geq 0,801$	$P \geq 0,359$
Teste de Trilhas – A	$P=0,641$	$P=0,445$	$P \geq 0,605$	$P \geq 0,275$	$P \geq 0,145$	$P \geq 0,443$
Teste de Trilhas – B	$P=0,368$	$P=0,374$	$P \geq 0,133$	$P \geq 0,316$	$P \geq 0,452$	$P \geq 0,079$
Mini-exame do Estado Mental	$P=0,078$	$P=0,792$	$P \geq 0,495$	Negativa $P=0,001$ (3ª aval.)	$P \geq 0,399$	$P \geq 0,148$
Extensão de Dígitos Ordem Direta	$P=0,834$	$P=0,886$	$P \geq 0,494$	$P \geq 0,507$	$P \geq 0,222$	$P \geq 0,503$
Extensão de Dígitos Ordem Inversa	$P=0,291$	$P=0,250$	GSO melhor que GRO $P=0,029$ (2ª aval.)	$P \geq 0,227$	$P \geq 0,195$	$P \geq 0,242$
Percepção Visual	$P=1,000$	$P=1,000$	$P \geq 0,756$	$P=0,162$	nt	nt
Nomeação	$P=0,368$	$P=1,000$	$P \geq 0,756$	$P \geq 0,162$	nt	$P \geq 0,127$
Fluência Verbal	$P=0,441$	$P=0,622$	$P \geq 0,426$	$P \geq 0,215$	$P \geq 0,077$	$P \geq 0,256$
Desenho do Relógio	$P=0,058$	Piorou $P=0,039$	GSO melhor que GRO $P=0,023$ (1ª aval.)	$P \geq 0,750$	$P \geq 0,631$	$P \geq 0,091$
Memória Incidental	Melhorou $P=0,038$	Melhorou $P=0,005$	$P \geq 0,152$	Negativa $P=0,030$ (1ª aval.) $P=0,014$ (3ª aval.)	$P \geq 0,145$	$P \geq 0,100$
Memória Imediata	$P=0,902$	$P=0,107$	$P \geq 0,260$	Negativa $P=0,042$ (3ª aval.)	$P \geq 0,120$	$P \geq 0,562$
Aprendizado	$P=0,951$	Melhorou $P=0,016$	$P \geq 0,114$	$P \geq 0,287$	$P \geq 0,112$	$P \geq 0,280$
Memória após 5 min	$P=0,144$	$P=0,159$	$P \geq 0,683$	Negativa $P=0,037$ (3ª aval.)	$P \geq 0,055$	$P \geq 0,470$
Reconhecimento	$P=1,000$	$P=1,000$	$P \geq 0,705$	nt	$P \geq 0,318$	nt

GRO = Grupo Recebendo Opióides

GSO = Grupo Sem Opióides

nt = não testada, todos os doentes acertaram completamente o teste

Pela síntese da Tabela 28 tem-se que, ao longo do tempo, no GRO houve melhora da intensidade da dor e da Memória Incidental e no GSO houve melhora da Memória Incidental e Aprendizado. Ainda, ao longo do tempo, houve piora das funções executivas do GSO avaliadas pelo Desenho do Relógio. Na comparação entre os grupos, o GSO foi melhor que o GRO na Extensão de Dígitos na Ordem Inversa e no Desenho do Relógio, em algumas avaliações. Apenas o GRO apresentou correlações negativas e significativas entre a intensidade da dor e os escores obtidos no Mini-exame do Estado Mental, Memória Incidental, Memória Imediata e Memória após 5 min, indicando que quanto menor a intensidade da dor, melhor foi o desempenho das funções avaliadas por esses testes. Não houve correlações entre a dose do opióide e os testes cognitivos.

5. DISCUSSÃO

A elaboração deste estudo teve como principais fatores motivacionais a literatura escassa sobre o tema e o relato de doentes que atribuíam distúrbios de memória e de pensamento ao uso dos opióides. Além disso, a maior difusão do uso de opióides para o controle da dor crônica não oncológica e as possíveis repercussões desse uso são assuntos ainda não completamente esclarecidos.

Há uma grande lacuna sobre quais seriam os possíveis efeitos dos opióides na função cognitiva de doentes com dor crônica e qual a magnitude desse efeito. A literatura internacional é escassa e a nacional, praticamente inexistente. Em revisão de literatura que abrangeu as bases *Psiperiodicos*, *Publmed*, *Medline*, *Lilacs*, *Cinahl*, *Cochrane*, *Web of Science*, *Psyinfo*, *Dissertation Abstracts*, *Drug Information e Evidence Based Medicine* em todo o seu período, encontraram-se onze estudos sobre alterações cognitivas relacionadas ao uso de opióide em dor crônica de origem não oncológica e sete relacionadas à dor crônica de origem oncológica (agosto de 2005). Há descrições de alterações prejudiciais, benéficas e de ausência de alterações causadas pelo opióide. Portanto, as informações acessadas até o momento não são suficientes para permitir uma conclusão definitiva.

Na prática clínica é possível encontrar doentes que se queixam de efeitos indesejados e os atribuem aos opióides. Muitos desses efeitos (constipação, náusea, prurido e vômito) são rotineiramente descritos nas bulas dos medicamentos, mas alguns se referem à alterações das funções cognitivas. Alterações cognitivas podem ter causação múltipla; no entanto, há que se investigar as possíveis razões de tais alterações.

A prescrição de opióides para o controle da dor aguda e crônica de origem oncológica é bem estabelecida. Nas situações de dor aguda, usa-se o opióide por períodos curtos para minimizar as dores decorrentes de operações cirúrgicas, fraturas, traumas, entre outros. Na dor oncológica o uso é geralmente prolongado e, com o avanço da ciência e a maior expectativa de vida, tem sido introduzido em qualquer fase da doença em que exista queixa álgica. Atualmente, seu uso tem-se expandido para o tratamento de dores de origem não neoplásica de difícil controle, o que tem gerado polêmicas, levando à necessidade de estudos que analisem os efeitos do uso crônico desses analgésicos.

Frente às lacunas sobre o tema, os relatos de efeitos indesejados sobre a cognição e o crescente uso de opióides em dores de etiologias variadas, este estudo torna-se relevante ao tentar esclarecer quais as implicações do uso dos opióides na função cognitiva de doentes com dor crônica oncológica. O presente é o primeiro do gênero em nosso país e o quarto estudo sobre dor crônica oncológica e uso de opióides, com coleta longitudinal, encontrado na literatura.

A casuística do presente estudo foi composta por doentes com dor crônica de origem neoplásica que já utilizavam opióides (n=14) e por doentes que utilizavam outros medicamentos não opióides (n=12). Houve grande dificuldade em encontrar doentes que atendessem aos critérios de inclusão, bastante restritivos, o que resultou numa amostra pequena. Além disso, como em qualquer estudo longitudinal, houve perda de doentes. O reduzido tamanho da amostra foi fator limitante na análise e conclusão de alguns aspectos do estudo. Comparando-se com estudos semelhantes, feitos com doentes ambulatoriais com dor crônica oncológica e avaliação padronizada e longitudinal da função cognitiva, percebe-se a mesma dificuldade em compor uma amostra com número elevado. Vainio, Ollila, Matikainen, Rosenberg, Kalso (1995), Clemons, Regnard, Appleton (1996) e Pita (1998), realizaram estudos com amostras que variaram entre 13 e 24 doentes. Há estudos com amostras maiores (Sjogren, Banning, 1989; Cherny, Chang, Frager, Ingham, Tiseo, Popp, et al, 1995; Tiseo, Thaler, Lapin, Inturrisi, Portnoy, Foley, 1995; Vainio, Ollila, Matikainen, Rosenberg, Kalso, 1995; Sjogren, Olsen, Thomsen, Dalberg, 2000), mas que não realizaram avaliações sequenciais com doentes ambulatoriais. Tais avaliações são desejáveis, pois permitiriam identificar a função cognitiva frente à variação da dor e da dose de medicamentos ao longo do tempo.

A escolha dos instrumentos para avaliação cognitiva foi pautada na complexidade de sua aplicação, no período de tempo despendido para execução, no objetivo do instrumento e na disponibilidade em nosso meio. Os instrumentos selecionados são de fácil aplicação, rápida execução e se adequavam ao objetivo de estudo das funções cognitivas. Nenhum deles foi utilizado em nosso meio para avaliar doentes com dor crônica recebendo opióides. Os testes selecionados para o presente estudo foram o Mini-exame do Estado Mental, que avalia o estado mental geral (orientação tempo/espaço, memória, atenção/cálculo, linguagem e capacidade construtiva visual); o Teste de Trilhas, que avalia

a atenção, velocidade de processamento visual/percepção motora e flexibilidade mental; a Extensão de Dígitos, que avalia a atenção e memória operacional; e a Bateria Breve de Rastreio Cognitivo, que avalia a memória, percepção visual e funções executivas. Pode-se perceber que houve repetição de instrumentos que avaliassem as mesmas funções. Isto ocorreu pela dificuldade de escolher os melhores instrumentos, visto a inexistência de estudos que os tenham utilizado com objetivos semelhantes aos nossos, o que nos auxiliaria na decisão. A vantagem de se terem utilizado vários instrumentos foi a de que se criou alguma experiência no uso destes nessa população, e isso pode favorecer a escolha em estudos futuros. A desvantagem foi o maior tempo de aplicação, o que pode ter causado cansaço nos doentes. Quando se utilizaram testes diferentes que avaliaram a mesma função, as respostas dos doentes foram coerentes. O tempo de execução da bateria de testes foi entre 40 e 60 minutos.

A combinação resultante dos instrumentos aplicados neste estudo permitiu avaliar diversos aspectos das funções cognitivas dos doentes que estão discutidos nesta seção.

A seguir analisa-se as variáveis de homogeneidade entre os grupos.

Na comparação das variáveis de homogeneidade entre o Grupo Recebendo Opióides (GRO) e Grupo Sem Opióides (GSO), observou-se que estes foram homogêneos quanto ao sexo, idade, escolaridade, renda, locais do tumor, intensidade e tempo de dor. Houve diferença quanto à presença de metástase ($P=0,022$) e Índice de Karnofsky ($P=0,002$), nos quais o GRO apresentou pior condição (Tabela 3). Não foi possível comparar as variáveis uso de analgésicos simples (dipirona, paracetamol, AAS e antiinflamatórios) e analgésicos adjuvantes (antidepressivos e neurolépticos). O controle dessas variáveis foi considerado importante para comparação da função cognitiva pois sabe-se que em alguns testes há influência da idade, escolaridade e dor, entre outros.

O Índice de Karnofsky e a presença de metástase visaram avaliar o estado geral do doente. O Índice de Karnofsky refere-se à independência dos doentes para realizar atividade física, o que pode ou não estar relacionado ao melhor ou pior desempenho da função cognitiva. Cabe ressaltar que a média do Índice de Karnofsky no GRO foi de $66,4\% \pm 11,5\%$, que significa que os doentes eram incapazes de exercer suas atividades normais ou de trabalho ativo e no GSO $82,5\% \pm 9,7\%$, que significa que os doentes exerciam

atividade normal com algum esforço (Tabela 3). O GSO apresentou melhores resultados em alguns testes e indaga-se o quanto o fator "Karnofsky" influenciou.

A intensidade da dor foi avaliada três vezes ao longo do tempo e verificou-se que apenas o GRO apresentou redução significativa da dor de moderada para leve (Tabela 4). É muito comentado que a dor é fator importante para o adequado desempenho das funções mentais. Diz-se que a dor diminui a concentração e traz prejuízos à memória de fixação, entre outros. Nesse aspecto pode-se dizer que o GRO estava em melhores condições que o GSO na segunda e terceira avaliações. A mediana do GRO na primeira avaliação foi 7,0, na segunda 2,0 e na terceira 4,0. O GSO permaneceu com a média de intensidade da dor classificada como moderada nas três avaliações. A mediana do GSO na primeira avaliação foi 6,0, na segunda 5,5 e na terceira 6,0 (Tabela 5).

Analisando-se o recebimento de analgésicos, observou-se que o uso de opióides no GRO manteve-se estável ao longo do tempo e que os doentes de ambos os grupos utilizavam analgésicos simples e outros analgésicos adjuvantes no tratamento da dor, conforme recomendação da Organização Mundial da Saúde (World Health Organization, 2006), tais como antidepressivos e neurolépticos (Tabela 7).

A comparação do recebimento de analgésicos simples, antidepressivos e neurolépticos entre os grupos não foi possível, visto a pequena ocorrência de doentes no GSO recebendo antidepressivos e neurolépticos. A comparação dos analgésicos simples também não foi possível, pois o uso não era constante. Algumas limitações podem ter decorrido do não controle dessas variáveis.

Não há descrição de que os analgésicos simples (AAS[®], dipirona, acetaminofeno, etc) interfiram diretamente na função cognitiva, mas por auxiliarem no alívio da dor podem, indiretamente, influir no desempenho cognitivo. No entanto, antidepressivos e neurolépticos têm ação no Sistema Nervoso Central, um número relativamente alto de doentes do GRO fazia uso de tais medicamentos (Tabela 7) e esse grupo teve pior desempenho em alguns testes. O grupo GRO recebia opióides, antidepressivos e neurolépticos e, por não se ter conseguido comparar o recebimento entre os grupos, não se sabe o quanto esses medicamentos influíram no resultado.

O neuroléptico prescrito foi o Cloridrato de clorpromazina. É um fármaco lipossolúvel facilmente absorvido e por isso, de fácil penetração no Sistema Nervoso Central. Bloqueia os receptores adrenérgicos, serotoninérgicos, colinérgicos, histaminérgicos, e dopaminérgicos. A hipotensão, sedação e tontura, efeitos colaterais comuns aos neurolépticos tradicionais, normalmente acontecem devido à capacidade desses medicamentos bloquearem também os receptores alfa-adrenérgicos (Baldessarini, Tarazi, 2001). O medicamento antidepressivo tricíclico prescrito foi o Cloridrato de amitriptilina que aumenta a concentração de norepinefrina ou de serotonina no sistema nervoso central, ao bloquear sua recaptação pela membrana neuronal pressináptica. Os principais efeitos colaterais relacionados ao Sistema Nervoso Central são movimentos incontrolados das pernas ou braços, confusão, delírio, alucinações, nervosismo, agitação e rigidez muscular (Baldessarini, 2001). Alguns doentes referiram ainda o uso de anticonvulsivantes e benzodiazepínicos, que podem reduzir o grau de excitabilidade do sistema nervoso, provocando letargia, confusão e sonolência (McNamara, 2001; Charney, Mihic, Harris, 2001).

Analisando-se o recebimento de analgésicos não opióides entre os grupos, nota-se que o número máximo de doentes no GRO que utilizaram analgésicos simples foi 08 e no GSO, 07. O uso desses analgésicos foi descrito como bastante irregular, tanto por prescrição médica quanto por auto-medicação. Tais fatos impossibilitaram a comparação desses dados entre os grupos. Chama a atenção o pequeno uso de analgésicos e adjuvantes entre os doentes do grupo GSO, apesar da descrição da existência de dor moderada.

No presente estudo trabalhou-se com os medicamentos que o doente informou utilizar e não com a prescrição médica, pois se sabe que a adesão dos doentes ao tratamento medicamentoso de doenças crônicas é bastante problemática. Em estudo que realizamos com doentes com dor crônica não oncológica observamos entre 40,0% a 56,7% de não adesão ou adesão parcial à prescrição medicamentosa (Kurita, 2001; Kurita, Pimenta, 2003).

A depressão foi também variável de homogeneidade entre os grupos, pois pode influir na realização dos testes cognitivos. O humor no GRO e GSO não diferiu e permaneceu estável. Cerca de 70% ou mais de doentes não apresentaram sintomas

compatíveis com depressão ou disforia, analisados pelo Inventário de Depressão de Beck (Tabelas 8 e 9).

A seguir, analisa-se o desempenho dos doentes nos testes de função cognitiva ao longo do tempo e compara-se o desempenho dos grupos GRO e GSO.

O primeiro teste aplicado foi o Teste de Trilhas (TT) que é dividido em Parte A (TTA) e Parte B (TTB). Avalia a velocidade de processamento visual e percepção motora, atenção e flexibilidade mental (Loring, 1999; Lezak, Howieson, Loring, 2004). Não há publicação nacional sobre ele em doentes com dor crônica e há três estudos que o utilizaram para avaliar sadios, demenciados e homicidas (Nitrini, Lefèvre, Mathias, Caramelli, Carrilho, Sauaia, et al, 1994; Josef, Silva, Greenhalgh, Leite, Ferreira, 2000; Oliveira-Souza, Moll, Passman, Cunha, Paes, Adriano, et al, 2000). É um teste de fácil aplicação e importante para a avaliação de habilidades necessárias para execução de tarefas do dia-a-dia como, por exemplo, dirigir veículos (Wang, Kosinski, Schwartzberg, Shanklin, 2003).

Foi possível observar que não houve alterações significativas nos escores dos doentes, na Parte A e Parte B, ao longo de um mês (Tabela 10). Na Parte A (TTA), em que o teste é mais simples, pois envolve apenas números, a média de tempo do GRO foi entre $51,2 \text{ s} \pm 17,4 \text{ s}$ e $57,6 \text{ s} \pm 25,9 \text{ s}$. O GSO teve média de tempo entre $60,3 \text{ s} \pm 28,9 \text{ s}$ e $68,6 \text{ s} \pm 54,1 \text{ s}$. Na Parte B (TTB), na qual o teste exige alternância entre conexão de números e letras, o tempo para execução do teste foi maior para os dois grupos. A média de tempo para o GRO foi entre $112,4 \text{ s} \pm 34,9$ e $177,9 \text{ s} \pm 101,4 \text{ s}$ e para o GSO entre $100,7 \text{ s} \pm 59,4 \text{ s}$ e $124,0 \text{ s} \pm 79,0 \text{ s}$ (Tabela 10). Observou-se que as diferenças entre a Parte A e B variaram entre 50,0% e 100,0%. Não há pontos de corte nacional estabelecidos.

A comparação entre os grupos não demonstrou diferenças significativas em relação aos escores do TTA e TTB, em nenhuma das avaliações. A média de tempo, nas três avaliações, para a Parte A foi entre $48,0 \text{ s} \pm 20,5 \text{ s}$ e $68,6 \text{ s} \pm 54,1 \text{ s}$ e, para a Parte B, $100,7 \text{ s} \pm 59,4 \text{ s}$ e $177,9 \text{ s} \pm 101,4 \text{ s}$. Observou-se também que os doentes de ambos os grupos cometeram maior número de erros na Parte B, e isso ocorreu entre 28,6% a 58,3% dos doentes (Tabela 11).

Não se encontraram estudos com doentes com dor crônica de origem neoplásica que utilizaram o Teste de Trilhas para avaliar os efeitos dos opióides. Cinco estudos com doentes com dor crônica não neoplásica em tratamento com opióides utilizaram esse teste e em dois estudos houve melhora do tempo nos doentes que utilizavam o opióide e, em três, não houve diferença à semelhança do observado na presente pesquisa (Haythornthwait, Menefee, Quatrano-Piacentini, Pappagallo, 1998; Galski, Williams, Ehle, 2000; Jamison, Schein, Vallow, Asher, Vorsanger, Katz, 2003; Tassain, Attal, Fletcher, Brasseur, Dégieux, Chauvin, et al, 2003; Menefee, Frank, Crerand, Jalali, Park, Sanschagrin, et al, 2004).

O tempo utilizado pelos doentes do presente estudo para preencher o Teste de Trilhas foi maior que o dos estudos com doentes com dor crônica, apesar da escolaridade média não ter sido tão diferente (escolaridade média de 10 a 11 anos e nos demais estudos, de 11 a 13 anos).

Um estudo do tipo antes e depois, que avaliou os efeitos do fentanil transdérmico associado a doses inferiores a 15 mg de oxicodona no equilíbrio e habilidade para dirigir veículos em 23 doentes ambulatoriais com dor não oncológica, observou melhora da função cognitiva na Parte B do Teste de Trilhas e manutenção na Parte A. A média de idade dos doentes foi de 47 anos $\pm$ 10 anos e 74 % eram mulheres. A dose máxima administrada foi de 125 μ g/hora. O desempenho dos doentes, tempo de execução, no TTA não diferiu de forma significativa com a introdução do fentanil transdérmico (36,9 s $\pm$ 14,8 s antes e, após o medicamento, 34,0 s $\pm$ 19,1 s). No TTB, os doentes melhoraram (77,7 s $\pm$ 29,6 s antes e 63,9 $\pm$ 21,3 s após ; $P=0,03$). Não houve diferenças em relação à dose do opióide (Menefee, Frank, Crerand, Jalali, Park, Sanschagrin, et al, 2004).

Em um estudo experimental (grupo controle=10 doentes sem uso de opióides e experimental=18 doentes que iniciariam tratamento com opióides; média de idade=46 anos), avaliou-se o uso oral de morfina de liberação prolongada sobre a velocidade de processamento visual e percepção motora, atenção e flexibilidade mental em 28 doentes com dor crônica não oncológica (escolaridade de aproximadamente 13 anos) e não se observou influência do uso de morfina nessas funções. A média de morfina variou entre 40 mg e 140 mg/dia e em ambos os grupos havia uso de outros medicamentos psicotrópicos. O Teste de Trilhas foi aplicado antes do início do tratamento com o opióide e após seis e

doze meses. As maiores médias de tempo foram de $37,0 \text{ s} \pm 21 \text{ s}$ para o TTA e de $91,0 \text{ s} \pm 53,0 \text{ s}$ para o TTB. Não houve diferenças significativas em ambos os grupos ao longo do tempo, nas comparações entre os grupos e nem houve correlação com a dor ou dose do opióide (Tassain, Attal, Fletcher, Brasseur, Dégliseux, Chauvin, et al, 2003).

Em outro estudo do tipo antes e depois ($n=114$; média de idade= $46,3$ anos; 93 % com segundo grau de escolaridade) em que se compararam os resultados do TTB antes, após 90 e 180 dias de tratamento com opióides para dor crônica não oncológica, observou-se que houve melhora na função cognitiva desses doentes após a introdução do opióide. Os doentes receberam oxicodona e acetaminofeno (média diária em 90 dias= $32,7\text{mg} \pm 12,8\text{mg}$, média em 180 dias= $38,2\text{mg} \pm 12,8\text{mg}$) e fentanil transdérmico (média diária em 90 dias= $42,6\mu \pm 19,0$, média em 180 dias= $43,0\mu \pm 21,7\mu$). A análise dos resultados do Teste de Trilhas revelou que após 90 dias de tratamento com opióides 72,4% concluiu o teste em menor tempo. A média inicial de tempo do grupo foi $89,4 \text{ s} \pm 50,2 \text{ s}$, em 90 dias foi $75,9 \text{ s} \pm 34,4 \text{ s}$ e ao final do estudo, $75,5 \text{ s} \pm 47,2 \text{ s}$. A comparação das médias revelou melhora significativa ($P<0,001$) do tempo para a execução do teste (Jamison, Schein, Vallow, Asher, Vorsanger, Katz, 2003).

Em outro estudo também se analisaram os efeitos de opióides de longa ação no desempenho das funções cognitivas ($n=19$, média de idade= $50,8$ anos, escolaridade= $13,7$ anos, 58% feminino) e notou-se que os opióides não interferiram nas funções avaliadas pelo TT. A dose de opióide ingerida foi equivalente à média inicial de $22,8 \text{ mg/dia}$ de morfina no início e $111,1\text{mg/dia}$ no fim do estudo. Um grupo com 10 doentes com dor crônica não oncológica que não se medicavam com opióides regularmente foi utilizado para comparação (média de idade= $52,2$ anos, escolaridade= $12,7$ anos, 80% feminino). A média para o grupo com opióides antes do uso do analgésico no TTA foi de $35,0 \text{ s} \pm 10,71 \text{ s}$ e após o uso, $36,6 \text{ s} \pm 16,1\text{s}$; para o Grupo Sem Opióides foi de $44,2 \text{ s} \pm 23,9 \text{ s}$ e $43,6 \text{ s} \pm 18,9 \text{ s}$, respectivamente. No TTB, o grupo com opióide teve médias de $89,4 \text{ s} \pm 43,6 \text{ s}$ e $86,7 \text{ s} \pm 42,0 \text{ s}$ e o Grupo Sem Opióides, $100,4 \text{ s} \pm 63,5 \text{ s}$ e $93,3 \text{ s} \pm 69,0 \text{ s}$. Não houve alteração significativa dos escores em ambos os grupos ao longo do tempo e também não houve diferenças entre eles (Haythornthwait, Menefee, Quatrano-Piacentini, Pappagallo, 1998).

O TTA também foi utilizado para auxiliar a avaliação da capacidade para dirigir veículos em 16 doentes com dor crônica não oncológica (média de idade=48,4 anos, média de dor=3,6) em tratamento com opióides, via oral, equivalente a no mínimo 30 mg de morfina. Foram comparados com outro estudo com 327 doentes com comprometimento cerebral (média de idade $\cong$ 46 anos). A média de escore dos doentes com dor crônica (30,0 s $\pm$ 17,2 s) foi melhor que a dos 165 doentes com comprometimento cerebral (68,1 s $\pm$ 65,4 s) que falharam nos teste prático de direção ($P<0,05$), porém não diferiu da média daqueles com comprometimento cerebral (48,4s $\pm$ 33,7 s) que passaram no teste (Galski, Williams, Ehle, 2000).

Sintetizando as comparações entre os dados do TT do presente estudo com os dados dos cinco estudos encontrados com características semelhantes (Haythornthwait, Menefee, Quatrano-Piacentini, Pappagallo, 1998; Galski, Williams, Ehle, 2000; Jamison, Schein, Vallow, Asher, Vorsanger, Katz, 2003; Tassain, Attal, Fletcher, Brasseur, Dégieux, Chauvin, et al, 2003; Menefee, Frank, Crerand, Jalali, Park, Sanschagrin, et al, 2004), observou-se que em três estudos não houve diferença na função cognitiva com o uso de opióides à semelhança dos nossos achados, e em dois estudos houve melhora. Os escores do TT apresentados pelos nossos doentes foram piores que os dos demais estudos e a escolaridade e a idade foram semelhantes.

Foram encontrados três estudos nacionais que utilizaram o Teste de Trilhas para avaliar doentes com outras patologias e apresentaram as médias de tempo despendidas. Pela escassez da literatura nacional, optou-se por apresentá-los.

No primeiro estudo avaliaram-se 24 homicidas, 15 considerados psicopatas. As médias de tempo despendidas para conclusão do TTB foram de 64,0 s $\pm$ 67,0s para os psicopatas e de 91,0 s $\pm$ 75,0s para os não psicopatas. Poucos possuíam o primeiro grau completo (75,8%). Entre os psicopatas, 27,3% apresentaram erros e entre os não psicopatas, 61,5% (Josef, Silva, Greenhalgh, Leite, Ferreira, 2000).

Em outro estudo que comparou o Teste de Trilhas escrito com uma versão verbal realizado com 55 voluntários sadios (média de idade=38,0 anos, média de escolaridade=14 anos, 58,2 % mulheres), observou-se média de escore para a versão escrita de 30,0 s $\pm$ 11,0 s para o TTA e de 66,0 s $\pm$ 32,0 s para o TTB (Oliveira-Souza, Moll, Passman, Cunha,

Paes, Adriano, et al, 2000). Tais valores são inferiores (melhores) aos observados na presente pesquisa.

Com o intuito de discriminar doentes com demência de pessoas sadias, utilizou-se o TTA em 30 doentes com demência de leve a moderada (média de idade=68,5 anos, média de escolaridade=7,3 anos e 50% feminino) e em 30 controles sadios (média de idade=69,1 anos, média de escolaridade=7,3 anos e 50% feminino). A média de tempo para a execução do teste foi de $249 \text{ s} \pm 78,8 \text{ s}$ para o grupo de doentes e de $75,7 \text{ s} \pm 34,4 \text{ s}$ para o grupo sadio. Para tempos acima de 120 minutos a sensibilidade foi 90% e a especificidade foi 86,7% para distinguir entre demenciados e sadios (Nitrini, Lefèvre, Mathias, Caramelli, Carrilho, Sauaia, et al, 1994). O tempo que os sadios utilizaram para completar o teste foi superior ao observado no presente estudo (48,0 s a 68,6 s - Tabela 11).

Comparando-se os resultados do Teste de Trilhas obtidos no presente estudo aos encontrados nos outros estudos, percebe-se que as médias de escore, especialmente da Parte B, foram muito mais elevadas. Deve-se considerar que esse teste, apesar de muito citado na literatura, possui diversas versões com disposição variada dos elementos gráficos o que pode resultar em diferentes escores. Algumas versões do teste podem ser encontradas na internet (<http://www.nhtsa.dot.gov/people/injury/olddrive/OlderDriversBook/pages/Introduction.html>, <http://www.brainmetric.com/pdfs/trailsall.pdf>). Diferentes pontos de corte também foram sugeridos em vários estudos internacionais, de acordo com a idade, escolaridade e sexo (Spreen, Strauss, 1998). Tais diferenças limitam as comparações e investigações mais apuradas sobre o desempenho de brasileiros no Teste de Trilhas fazem-se necessárias.

O segundo teste utilizado na presente pesquisa foi o Mini-exame do Estado Mental (MEM). É um teste muito utilizado em pesquisa e prática clínica por fornecer uma avaliação geral rápida do estado cognitivo do avaliado.

Neste estudo, a análise da evolução dos resultados do MEM indicou que não houve alteração significativa nas médias de escore, ao longo do tempo, em ambos os grupos. Os doentes do GRO obtiveram média de escore entre $27,7 \pm 1,7$ e $28,7 \pm 1,7$, nas três avaliações, enquanto o GSO teve médias de $28,0 \pm 1,3$ e $28,1 \pm 1,6$ (Tabela 12).

Na comparação entre grupos, também não houve diferenças significativas entre eles e a média de escore variou entre $27,4 \pm 1,7$ e $28,4 \pm 1,7$. Percentual elevado de doentes do GSO teve escores indicativos de função cognitiva adequada, entre 75,0% e 91,7 %. No GRO, houve uma queda acentuada entre a primeira (78,7%) e as demais avaliações (54,6% e 55,6%), conforme observado na Tabela 13.

Foram encontrados três estudos sobre doentes com dor crônica em tratamento com opióides, avaliados por meio do MEM. A comparação dos dados observados na presente pesquisa aos dados dos estudos a seguir apresentados (Klepstad, Hilton, Moen, Fougner, Borchgrevink, Kaasa, 2002; Allen, Thorn, Fisher, Gerstle, Quarles, Bourgeois, et al, 2003; Sjøgren, Christrup, Petersen, Hojsted, 2005) mostrou concordâncias e diferenças. No presente estudo não houve diferença nos escores do MEM entre o GRO e GSO, o que foi semelhante ao observado por Sjøgren, Christrup, Petersen e Hojsted (2005), mas não por Allen, Thorn, Fisher, Gerstle, Quarles, Bourgeois, et al (2003), que observaram melhora no grupo com opióide. Cabe ressaltar que a média de idade do estudo de Allen, Thorn, Fisher, Gerstle, Quarles, Bourgeois, et al (2003) foi de 83 anos, superior à de nosso estudo (GRO=52,4 anos e GSO=54,3 anos).

Os escores do MEM dos doentes desta pesquisa foram semelhantes aos observados no estudo de Sjøgren, Christrup, Petersen e Hojsted (2005).

Com o objetivo de comparar medidas subjetivas (queixas dos doentes) e objetivas (instrumentos padronizados) de disfunção cognitiva e sedação o MEM foi aplicado em 29 doentes (média de idade entre 58 anos e 70 anos) com câncer, internados e recebendo morfina. Observou-se que os escores do MEM não diferiram entre aqueles com e sem queixa de distúrbio cognitivo. Houve 54% dos doentes com queixa de problemas de memória, 46% com problemas de concentração e 37% referiu sedação. Os doentes foram divididos de acordo com a presença ou ausência de queixas e comparadas as médias obtidas no teste. As médias de escore entre os doentes com queixa e sem queixa de disfunção cognitiva foram semelhantes, entre 24 e 25 pontos (Klepstad, Hilton, Moen, Fougner, Borchgrevink, Kaasa, 2002).

Em um estudo descritivo em que se avaliaram 92 idosos (média de idade=83,9 anos $\pm 8,6$ anos) recebendo opióides e residentes em clínicas de repouso, percebeu-se que os

doentes que receberam opióides tiveram escores mais altos no MEM (média=15,8 $\pm$ 6,3) do que aqueles que não receberam (média=11,5 $\pm$ 5,8) e passaram menos tempo sendo inativos (Allen, Thorn, Fisher, Gerstle, Quarles, Bourgeois, et al, 2003).

Doentes com dor crônica não oncológica (n=91; média de idade entre 40 e 48 anos) avaliados quanto aos efeitos da dor, medicamentos, e variáveis sociodemográficas na função cognitiva foram submetidos a diversos instrumentos, inclusive o MEM. Os doentes foram divididos em 21 sem medicamento (MEM=29,3 $\pm$ 0,3), 19 em tratamento prolongado com opióides (MEM=28,8 $\pm$ 1,4), 18 em tratamento com antidepressivos/anticonvulsivantes (MEM=28,5 $\pm$ 1,4) e 33 em tratamento com opióides/antidepressivos/anticonvulsivantes (MEM=28,1 $\pm$ 2,0). O estudo demonstrou que a atenção e a velocidade psicomotora estavam igualmente prejudicadas em todos os doentes. Prejuízos na memória, atenção e processamento da informação foram associados ao uso combinado de opióides, antidepressivos e/ou convulsivantes ($P=0,015$). Dor e sedação foram associadas a problemas na atenção e na memória. O MEM foi o único instrumento que não detectou alterações nos grupos. Os autores sugerem que o MEM seja pouco sensível para detectar manifestações leves de distúrbios cognitivos (Sjögren, Christrup, Petersen, Hojsted, 2005).

O Mini-exame do Estado Mental, desde sua criação, em 1975, foi validado em diversas populações e é amplamente utilizado na clínica e na pesquisa (Kurlowicz, Wallace, 1999). O fato de fornecer avaliação geral do estado mental e de ser de fácil aplicação torna-o muito atrativo. Em nosso meio, entre vários trabalhos já realizados, o MEM foi bastante utilizado para avaliação de demência (Nitrini, Lefèvre, Mathias, Caramelli, Carrilho, Sauaia, et al, 1994; Bertolucci, Brucki, Campacci, Juliano, 1994; Almeida, 1998; Laks, Batista, Guilherme, Contino, Faria, Figueira, et al, 2003) e foram sugeridas alterações em algumas questões e padronização da sua forma de aplicação (Brucki, Nitrini, Caramelli, Bertolucci, Okamoto, 2003).

No presente estudo, não foram observadas diferenças entre os grupos nos escores do MEM, mas foram observadas diferenças em relação a outros testes (Tabela 15 e 19 – Extensão de Dígitos e Desenho do Relógio). Talvez Sjögren, Christrup, Petersen e Hojsted

(2005) tenham razão ao comentar que este instrumento seja pouco sensível a distúrbios leves.

O terceiro teste utilizado foi o de Extensão de Dígitos, que avalia a atenção, concentração e a memória operacional, adicionando-se dígitos a serem armazenados e recuperados em pouco tempo, a cada passo do teste (Loring, 1999; Lezak, Howieson, Loring, 2004).

No presente estudo, o GRO e o GSO não apresentaram alterações significativas em seus escores no teste de Extensão de Dígitos (Ordem Direta e Ordem Inversa) ao longo do tempo. Na Ordem Direta, as médias de escore do GRO variaram entre $8,6 \pm 2,0$ e $9,0 \pm 2,4$ e do GSO foram $8,4 \pm 1,4$ e $8,4 \pm 1,8$. Na Ordem Inversa, as médias de escore do GRO variaram entre $3,9 \pm 1,8$ e $4,7 \pm 1,6$ e para o GSO foram $4,8 \pm 2,0$ e $5,4 \pm 1,6$ (Tabela 14).

Na comparação entre os grupos, a análise da Extensão de Dígitos na Ordem Direta não mostrou diferença significativa (médias de escore variaram entre $8,0 \pm 1,4$ e $8,7 \pm 2,2$). Observou-se diferença significativa entre o GRO e GSO na 2^a avaliação, na Ordem Inversa ($P=0,029$), na qual os doentes do GSO tiveram melhor desempenho que o GRO (média de escore GRO= $3,6 \pm 1,6$ e GSO= $5,4 \pm 1,6$; Tabela 15).

Encontraram-se apenas dois estudos (Haythornthwait, Menefee, Quatrano-Piacentini, Pappagallo, 1998; Tassain, Attal, Fletcher, Brasseur, Dégliseux, Chauvin, et al, 2003) com doentes com dor crônica de origem não oncológica, nos quais foi utilizado o teste de Extensão de Dígitos para avaliar os efeitos da terapia com opióides, a seguir apresentados. Na presente pesquisa, observou-se diferença entre os grupos (GSO teve melhor desempenho na Ordem Inversa). Tais diferenças não foram observadas por Haythornthwait, Menefee, Quatrano-Piacentini, Pappagallo (1998), Tassain, Attal, Fletcher, Brasseur, Dégliseux, Chauvin, et al (2003). A versão do teste de Extensão de Dígitos utilizada por esses autores foi diferente da do presente estudo e isso limitou comparações. Além disso, em todos os estudos, o número de amostra é pequeno, o que também pode ter contribuído para a observação da diferença apenas na segunda avaliação do presente estudo.

Dezenove doentes que se medicavam com opióides regularmente (média de idade=50,8 anos, escolaridade=3,7 anos, 58% feminino) foram comparados a dez doentes também com dor crônica não oncológica, mas sem uso rotineiro de opióides (média de idade=52,2 anos, escolaridade 12,7 anos, 80% feminino). Não se observaram diferenças significativas entre os grupos nos resultados do teste de Extensão de Dígitos. No texto, encontra-se apenas uma média para cada fase do estudo (antes e após o uso do opióide) em cada grupo. O escore médio inicial para o grupo com opióide foi de $15,1 \pm 4,1$ e para o Grupo Sem Opióides, de $12,9 \pm 4,2$. As médias finais foram $15,4 \pm 3,8$ e $14,2 \pm 3,8$, respectivamente (Haythornthwait, Menefee, Quatrano-Piacentini, Pappagallo, 1998). Cabe ressaltar que a versão utilizada por Haythornthwait, Menefee, Quatrano-Piacentini e Pappagallo (1998), *Wechsler Adult Intelligence Test-Revised*, foi diferente da do presente estudo. A ordem direta contém números de três a nove dígitos e na ordem inversa, de 2 a 8 dígitos.

Em outro estudo sobre o impacto cognitivo do uso oral de morfina de liberação prolongada que incluiu o teste de Extensão de Dígitos (versão *Wechsler Adult Intelligence Test*) não se observaram diferenças entre os grupos (N=28). Do total de doentes com dor crônica analisados, 18 utilizavam morfina de liberação prolongada (40 mg a 140 mg/dia) e 10 que interromperam o uso foram acompanhados como controle. A coleta de dados ocorreu antes da prescrição dos opióides e depois de 3, 6 e 12 meses. Na Extensão de Dígitos na Ordem Direta, os doentes que utilizavam morfina tiveram média de acerto de $7,0 \pm 2,0$ em todas as avaliações e os doentes sem morfina tiveram média entre $7,0 \pm 2,0$ e $8,0 \pm 3,0$. Na Ordem Inversa, o grupo com morfina teve médias de $6,0 \pm 2,0$ e o grupo sem morfina teve médias entre $5,0 \pm 2,0$ e $6,0 \pm 3,0$. Os grupos tiveram escores estáveis ao longo do tempo (Tassain, Attal, Fletcher, Brasseur, Dégiex, Chauvin, et al, 2003).

Outros testes para avaliar a atenção e concentração dos doentes com dor crônica já foram utilizados, mas não há consenso sobre o efeito dos opióides nessa função. Em alguns estudos não há alteração alguma (Clemons, Regnard, Appleton, 1996; Sabatowski, Schwalen, Rettig, Herberg, Kasper, Radbruch, 2003), enquanto em outros notou-se melhora (Tassain, Attal, Fletcher, Brasseur, Dégiex, Chauvin, et al, 2003; Menefee, Frank, Crerand, Jalali, Park, Sanschagrin, et al, 2004) e piora (Sjogren, Thomsen, Olsen,

2000). Também em âmbito nacional, estudos com testes de atenção são raros (Nitrini, Caramelli, Bottino, Damasceno, Brucki, Anghinah, 2005).

Em estudo nacional para discriminar sadios de demenciados, utilizou-se o teste de Extensão de Dígitos e estabeleceram-se pontos de corte. Para a repetição na Ordem Direta as médias dos doentes foram de $4,1 \pm 1,2$ e para os controles de $5,2 \pm 0,8$. Para a Ordem Inversa as médias foram $1,8 \pm 1,4$ e $3,6 \pm 0,8$, respectivamente (Nitrini, Lefèvre, Mathias, Caramelli, Carrilho, Sauaia, et al, 1994). Comparando-se as médias dos sadios às apresentadas pelos doentes com dor, do presente estudo, observou-se que os doentes do GRO e GSO tiveram média de acerto maior ou igual aos sadios.

A Bateria Breve de Rastreio Cognitivo foi o último instrumento aplicado; é relativamente nova e foi desenvolvida para diagnóstico de demência em pessoas com qualquer nível de escolaridade (Nitrini, Caramelli, Herrera Jr, Porto, Charchat-Fichman, Carthery, et al, 2004). Na bateria há uma seqüência de testes de memória e foram incorporados os testes de Desenho do Relógio e Fluência Verbal, que avaliam funções executivas, ou seja, as habilidades cognitivas necessárias para atingir um objetivo pré-determinado e para adaptar o comportamento a mudanças ambientais e necessidades variadas (Loring, 1999; Lezak, Howieson, Loring, 2004).

No presente estudo, observaram-se diferenças nos testes de Desenho do Relógio, Memória Incidental e Aprendizado ao longo do tempo. O GRO melhorou a média no teste de Memória Incidental de $6,3 \pm 2,3$ para $7,9 \pm 2,4$ ($P=0,038$) e mostrou tendência a diferença estatisticamente significativa no teste de Desenho do Relógio ($P=0,058$). O GSO melhorou no teste de Memória Incidental ($6,2 \pm 1,5$ para $8,7 \pm 0,7$; $P=0,005$) e no teste de Aprendizado ($8,4 \pm 1,4$ para $9,6 \pm 0,7$; $P=0,016$) e teve piora no teste de Desenho do Relógio ($9,9 \pm 0,3$ para $8,6 \pm 2,0$; $P=0,039$). Nos demais testes as médias de escore foram estáveis, próximas do escore máximo ou acima do aceitável (Tabela 16).

Não se encontraram estudos em doentes com dor crônica que tenham utilizado a Bateria Breve de Rastreio Cognitivo, talvez por estar em fase inicial de divulgação.

A seguir, inicia-se a análise dos dados de comparação dos grupos GRO e GSO, nos testes da Bateria Breve de Rastreio Cognitivo.

Nas comparações entre os grupos, no teste de Fluência Verbal não houve diferenças significativas. As médias variaram entre $15,5 \pm 6,6$ e $16,3 \pm 4,0$ para o GRO entre $14,4 \pm 4,9$ e $18,0 \pm 2,9$ para o GSO (Tabela 18).

A comparação entre os dados sobre Fluência Verbal da presente pesquisa com os de outros autores é limitada, pois se encontrou apenas um estudo internacional passível de comparação (Tassain, Attal, Fletcher, Brasseur, Dégieux, Chauvin, et al, 2003). Foram analisados 18 doentes recebendo morfina de liberação prolongada frente a 10 doentes que haviam interrompido o uso de morfina. As avaliações foram feitas antes do início do tratamento com morfina e mais três vezes no período de um ano. Os doentes deveriam dizer o maior número de nomes de animais que conseguissem lembrar em 90 segundos. Não houve diferenças significativas entre os grupos nas quatro avaliações e no período de um ano. As médias de escore do grupo com opióide variaram entre $23,0 \pm 6,0$ e $26,0 \pm 9,0$ e do Grupo Sem Opióides variaram entre $22,0 \pm 5,0$ e $25,0 \pm 10,0$ (Tassain, Attal, Fletcher, Brasseur, Dégieux, Chauvin, et al, 2003). No estudo de Tassain, Attal, Fletcher, Brasseur, Dégieux, Chauvin, et al (2003) o teste foi aplicado em 90 segundos e na presente pesquisa, em 60 segundos. Fazendo-se um cálculo proporcional, as médias de ambos os estudos são semelhantes.

Comparando-se os resultados da presente pesquisa aos resultados de alguns estudos nacionais realizados com doentes com outras patologias, percebe-se que os escores observados são superiores aos de doentes com demência leve a moderada, média de $6,6 \pm 3,4$ (Nitrini, Lefèvre, Mathias, Caramelli, Carrilho, Sauaia, et al, 1994), e de doentes com déficit cognitivo, média de 7,4 (Brucki, Malheiros, Okamoto, Bertolucci, 1997).

O teste de Desenho do Relógio empregado neste estudo visou a avaliar as habilidades construtivas e visuo-perceptivas (Spreen, Strauss, 1998; Nitrini, Caramelli, Bottino, Damasceno, Brucki, Anghinah, 2005). A comparação entre as médias de escores do GRO ($8,7 \pm 1,7$) e GSO ($9,9 \pm 0,3$), Tabela 19, mostrou que, na primeira avaliação, os doentes do GSO foram melhor ($P=0,023$). O percentual de doentes que atingiu valor de escore adequado foi elevado nos dois grupos (81,8% a 100,0% no GRO e de 75,0% a 100,0% no GSO - Tabela 19).

Foi encontrado somente um estudo sobre doentes com dor crônica e doentes com dor aguda avaliados com o teste de Desenho do Relógio (Schuler, Njoo, Hestermann, Oster, Hauer, 2004). Nesse estudo, doentes idosos e com baixa escolaridade, 55 com dor crônica não oncológica e 36 com dor aguda, foram submetidos a testes para avaliar a influência do estado cognitivo sobre a queixa álgica. Os doentes foram medicados com analgésico, mas não há referência se eram opióides. Os resultados foram pontuados de 1 a 5, diferentemente da pontuação adotada no presente estudo (1 a 10) e os autores não apresentam as médias obtidas pelos doentes. Tais fatos impossibilitam comparações.

Comparando-se os resultados do presente estudo aos de outros estudos nacionais, observa-se que as menores médias observadas em ambos os grupos ($GRO = 8,7 \pm 1,7$ e $GSO = 8,0 \pm 2,8$) foram superiores à média de $7,9 \pm 1,6$ encontrada em uma amostra populacional paulista com mais de 6 anos de escolaridade (Nitrini, Caramelli, Herrera Jr, Porto, Charchat-Fichman, Carthery, et al, 2004) e também superiores à média de $8,23 \pm 1,5$, observada em 30 pessoas sadias em outro estudo (Nitrini, Lefèvre, Mathias, Caramelli, Carrilho, Sauaia, et al, 1994).

O melhor desempenho do GSO em relação ao GRO no Desenho do Relógio, observada na primeira avaliação, não se confirmou nas demais. É possível que os doentes que estavam recebendo opióides apresentassem maiores dificuldades nas funções executivas, mas esse efeito dissipou-se com o tempo. É possível, também, que o tamanho da amostra tenha influído na expressão do fenômeno ou que a diferença tenha ocorrido por algum viés como, por exemplo, existência de maior número de usuários de relógio digital em um grupo que em outro, o que pode influir na habilidade da representação.

A comparação entre GRO e GSO nos testes de Percepção Visual, Nomeação, Memória Incidental, Memória Imediata, Aprendizado, Memória Após 5 minutos e Reconhecimento, da Bateria Breve de Rastreio Cognitivo não mostrou diferenças (Tabelas 17 e 20 a 25). Considerando-se que foi observado melhor desempenho do GSO nos testes Extensão de Dígitos na Ordem Inversa (Tabela 15) e Desenho do Relógio (Tabela 19) causou estranheza não se encontrarem outras diferenças. Talvez as repetidas apresentações da folha de figura, que acontece na Bateria Breve de Rastreio Cognitivo, tenha facilitado o aprendizado e minimizado as diferenças (sutis) entre os grupos. Tal argumento é

respaldado pela observação de aumento dos escores ao longo do tempo no teste de Memória Incidental, em ambos os grupos, e no Teste de Aprendizado, no GSO (Tabela 28). Pode ser também que o tamanho da amostra tenha influído na expressão de possíveis diferenças.

Não se encontraram estudos envolvendo doentes com dor crônica que tenham utilizado a Bateria Breve de Rastreio Cognitivo. Outros testes de memória, diferentes dos utilizados na presente pesquisa, foram aplicados em doentes com dor crônica tratados com opióides e os resultados também não exibem consenso. Existem indícios de melhora (Menefee, Frank, Crerand, Jalali, Park, Sanschagrin, et al, 2004), piora (Pita, 1998; Sjogren, Thomsen, Olsen, 2000) e de não alteração das funções cognitivas (Galski, Williams, Ehle, 2000; Raja, Haythornthwaite, Pappagalo, Clark, Travison, Sabeen, et al, 2002; Clemons, Regnard, Appleton, 1996; Moulin, Iezzi, Amireh, Sharpe, Boyd, Merskey, 1996; Hendler, Cimini, Ma, Long, 1980).

Há estudos que utilizaram bateria semelhante envolvendo doentes com outras doenças e algumas comparações podem ser feitas. Os escores observados na presente pesquisa nos itens Percepção Visual ($9,5 \pm 1,8$ a $10,0 \pm 0,0$; Tabela 17), Memória Incidental ($5,9 \pm 1,5$ a $9,3 \pm 1,0$; Tabela 20), Memória após 5 minutos, ($8,3 \pm 1,3$ e $9,8 \pm 0,5$; Tabela 23) e Reconhecimento ($9,9 \pm 0,3$ e $10,0 \pm 0,0$; Tabela 24) assemelharam-se ou foram superiores aos encontrados por Nitrini, Lefèvre, Mathias, Caramelli, Carrilho, Saaia, et al (1994) em doentes com demência e em pessoas sadias. Também os escores observados no presente estudo nos itens Memória Imediata ($8,0 \pm 2,5$ a $9,5 \pm 1,0$; Tabela 21) e Memória após 5 minutos ($8,3 \pm 1,3$ a $9,8 \pm 0,5$; Tabela 23) foram superiores aos encontrados por Nitrini, Caramelli, Herrera Jr, Porto, Charchat-Fichman, Carthery, et al (2004) em pessoas idosas.

A seguir discutem-se as correlações observadas entre função cognitiva, intensidade da dor e dose do opióide (Tabela 26 e 27). No GRO houve correlações negativas e estatisticamente significativas entre intensidade da dor e Mini-exame do Estado Mental (1ª avaliação - $P=0,001$), Memória Incidental (1ª avaliação - $P=0,030$ e 3ª avaliação - $P=0,014$), Memória Imediata (3ª avaliação - $P=0,042$) e Memória após 5 minutos (3ª avaliação - $P=0,037$) e esse fato era esperado. Apenas os doentes do GRO tiveram alívio

na dor ao longo do tempo. Não se observaram correlações entre o desempenho cognitivo do GRO e a dose do opióide (Tabela 27) e o GSO não apresentou nenhuma correlação significativa (Tabelas 26 e 27).

Há referência na literatura que a dor por si só pode ser causa de alteração cognitiva (Sjögren, Olsen, Thomsen, Dalberg, 2000). O sofrimento emocional e o estresse gerados por ela, independentemente da intensidade, podem resultar em prejuízos. Além disso, respostas fisiológicas ao estresse talvez tenham ação desregulatória no eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal, o que contribui para a disfunção cognitiva (Hart, Wade, Martelli, 2003). A intensidade da dor parece interferir na cognição (Chapman, Byas-Smith, Reed, 2002) e seu efeito parece mais evidente nos primeiros dias de uso do opióide (Chapman, Byas-Smith, Reed, 2002). O alívio da dor é considerado importante para a melhora no desempenho cognitivo, embora não haja unanimidade sobre o tamanho desse efeito.

Dos cinco estudos com doentes com dor crônica (quatro não oncológica) em que se analisaram as correlações entre o desempenho nos testes cognitivos, intensidade da dor e dose de opióide, em quatro, não se observou correlação significativa (Haythornthwait, Menefee, Quatrano-Piacentini, Pappagallo, 1998; Jamison, Schein, Vallow, Asher, Vorsanger, Katz, 2003; Sjogren, Thomsen, Olsen, 2000; Tassain, Attal, Fletcher, Brasseur, Dégieux, Chauvin, et al, 2003). Houve correlação entre o prejuízo na atenção e a dose de morfina (Vainio, Ollila, Matikainen, Rosenberg, Kalso, 1995).

Observou-se, no presente estudo, que somente nos testes Extensão de Dígitos na Ordem Inversa e de Desenho do Relógio houve diferenças entre os grupos (o GSO foi melhor que o GRO) e isso causou estranheza. Esperava-se que as diferenças aparecessem com maior consistência nas três avaliações e em maior número de testes. Talvez o tamanho da amostra ou alguma variável não controlada tenha contribuído para esse resultado. Talvez os instrumentos utilizados sejam pouco sensíveis para identificar alterações sutis das funções cognitivas.

Esperava-se, também, que houvesse correlação entre a dose do opióide e os testes, fato que não ocorreu, possivelmente pela estabilidade da dose que foi observada. Houve correlações significativas entre a função cognitiva e a intensidade da dor, reforçando a idéia de que a dor, por si só, é fator prejudicial à cognição.

O prejuízo dos opióides na função cognitiva é ainda controverso. Alguns pesquisadores revisaram estudos sobre os efeitos dos opióides na função cognitiva de doentes com dor crônica e observaram dificuldades em se mensurar esses efeitos, pois são fáceis de serem decorrentes de complicações da doença oncológica (O'Neill, 1994), do uso concomitante de outros psicofármacos (Chapman, Byas-Smith, Reed, 2002), da idade, da escolaridade e da própria dor, entre outros. Ainda, esses fatores interferem nos aspectos metodológicos e, conseqüentemente, limitam os resultados (Ersek, Cherrier, Overman, Irving, 2004).

Para alguns autores, o uso de opióides por doentes com dor crônica parece ser seguro do ponto de vista cognitivo (Zacny, 1995) e não impossibilitar a condução de veículos motorizados (Kress, Kraft, 2005). No entanto, há preocupações sobre a generalização da informação de que opióide não interfere na função cognitiva de doentes com dor crônica, visto que um único caso de disfunção cognitiva pode ocasionar acidentes sérios (Chapman, Byas-Smith, Reed, 2002).

O presente estudo, que é inovador em alguns aspectos e inicia linha de estudos na área dor crônica e opióides em nosso meio, no entanto, possui limitações. O desenho de pesquisa inicial foi planejado de modo que a casuística fosse composta por três grupos de doentes com trinta pessoas em cada um. O primeiro grupo seria constituído por doentes com dor crônica de origem oncológica que iniciassem o tratamento com opióides após a primeira entrevista; o segundo seria formado por doentes com dor crônica oncológica que não utilizassem opióides e o terceiro, por acompanhantes sadios sem história de doença mental. Os três grupos seriam pareados por idade, sexo e escolaridade, o que permitiria a comparação entre eles em relação às outras variáveis. Além dos testes realizados, seria aplicado também um teste computadorizado para avaliar o tempo de reação e este teria prioridade na ordem de aplicação. Os demais passos do método seriam os realizados. Com tal constituição de grupos, os objetivos seriam analisar os efeitos dos opióides e da dor na função cognitiva.

Diversos fatores impediram a realização do estudo como inicialmente planejado. Os critérios de inclusão eram bastante restritivos, houve dificuldade de se encontrar doentes com dor crônica oncológica que ainda não estivessem tomando opióides, alguns centros de assistência não aceitaram ser campo de estudo e havia prazo para finalização do doutorado.

Outro fator que ocasionou a alteração do método foi a dificuldade de se obter o equipamento necessário para avaliação do tempo de reação. O software foi financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, mas dificuldades na negociação atrasaram em vários meses a aquisição do equipamento. O tamanho da amostra é outro fator que pode ter limitado as comparações e é possível que uma amostra maior e avaliações antes e após o uso de opióides pudessem mostrar resultados diferentes. Planeja-se aperfeiçoar futuramente este estudo e desenvolvê-lo conforme a proposta inicial, introduzindo em sua composição os elementos excluídos.

Para a comparação entre os grupos observou-se homogeneidade nas variáveis sexo, idade, escolaridade, renda, local do tumor, intensidade e tempo de dor e humor, mas não nas variáveis índice de Karnofsky e presença de metástases. Não foi possível comparar a homogeneidade das variáveis antidepressivo, neurolépticos e analgésicos simples, e isso pode ter influído nos resultados.

No entanto, apesar das limitações apresentadas, ressalta-se que a literatura sobre o tema é escassa e os poucos estudos existentes com doentes com dor crônica de origem neoplásica apresentam as mesmas limitações observadas na presente pesquisa, indicando a dificuldade de se realizar "desenho ideal" para essa pesquisa.

O presente estudo traz contribuições importantes ao conhecimento, ainda incipiente, na área. É o primeiro estudo nacional sobre alterações cognitivas em doentes com dor crônica em tratamento com opióides. Vários testes foram utilizados e alguns mostraram-se mais adequados. O estudo suscitou perguntas, mostrou alguns caminhos e apontou lacunas, indicando a necessidade de estudos futuros que ajudem a compreender melhor a interação entre dor crônica, opióides e função cognitiva.

6. CONCLUSÕES

A análise longitudinal para o Grupo Sem Opíóides mostrou melhora da memória incidental ($P=0,005$) e do aprendizado ($P=0,016$), avaliados pela Bateria Breve de Rastreio Cognitivo, e piora das habilidades construtivas e visuo-perceptivas ($P=0,039$), avaliadas pelo Teste de Desenho do Relógio. Para o Grupo Recebendo Opíóides observou-se melhora da memória incidental ($P=0,038$, Bateria Breve de Rastreio Cognitivo). Em ambos os grupos não houve modificação no Teste de Trilhas, Mini-exame do Estado Mental, Teste de Extensão de Dígitos e demais testes da Bateria Breve de Rastreio Cognitivo.

A comparação entre os grupos mostrou que o Grupo Sem Opíóides teve melhor desempenho na atenção/concentração e memória operacional (Teste de Extensão de Dígitos Ordem Inversa – 2ª avaliação, $P=0,029$) e funções executivas (Teste do Desenho do Relógio – 1ª avaliação, $P=0,023$).

A análise de correlações no Grupo Recebendo Opíóides demonstrou que à dor menos intensa corresponderam escores maiores no Mini-exame do Estado Mental (3ª avaliação, $P=0,001$), na memória incidental (1ª avaliação, $P=0,030$ e 3ª avaliação, $P=0,014$), na memória imediata (3ª avaliação, $P=0,042$) e na memória após cinco minutos (3ª avaliação, $P=0,037$), avaliados pela Bateria Breve de Rastreio Cognitivo. Não se observaram correlações no Grupo Sem Opíóides. Não houve correlação entre a dose do opióide e o desempenho de qualquer função cognitiva.

O Grupo Sem Opíóides teve melhor desempenho que o Grupo Recebendo Opíóides em alguns testes, na análise comparativa entre grupos e na análise longitudinal. No entanto, essa superioridade não se expressou nas três avaliações e nem na maioria dos testes. A correlação negativa entre intensidade da dor e função cognitiva no Grupo Recebendo Opíóides indicou que a intensidade da dor influenciou o desempenho cognitivo. Tais achados reforçam a importância de outros estudos que ampliem o conhecimento sobre o tema.

ANEXOS**ANEXO A****Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa**

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
COORDENADORIA DE SAÚDE DA REGIÃO
METROPOLITANA DA GRANDE SÃO PAULO
UGA - V - HOSPITAL BRIGADEIRO
CEP - COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
Av. Brigadeiro Luís Antônio, 2651 - 11º andar CEP 01401-901

São Paulo, 15 de março de 2005.

CARTA DE APROVAÇÃO

À

Geana Paula Kurita

Reg. CEP. Nº 001/05-P

Referente ao Protocolo: "Alterações cognitivas em doentes com dor crônica de origem oncológica em tratamento com opióides".

Acusamos termos concluído a avaliação do projeto de pesquisa supracitado.

O projeto na sua versão final, seus anexos, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, foram considerados aprovados na data de 11 de março de 2005, por este Comitê de Ética em Pesquisa, após atendidas todas as exigências deste CEP e entrega do parecer por nosso consultor.

Confirmamos que a aprovação ocorreu por unanimidade, e que nenhum dos pesquisadores envolvidos no projeto participou da votação.

Queremos recorda-lhe do compromisso de enviar relatórios trimestrais da evolução do seu projeto de pesquisa, conforme orientação da CONEP.

Anexamos:

- Cópia da folha de rosto para pesquisa envolvendo seres humanos;
- Cópia do Protocolo submetida e do Consentimento Livre e Esclarecido;
- Cópia do Parecer Consubstanciado sem revelar a identidade do consultor.

Atenciosamente,

Assinatura manuscrita em tinta preta, legível como 'Leila de Lourdes M. Perobelli'.

Dra. Leila de Lourdes M. Perobelli
Coordenadora do CEP-HB

ANEXO B

Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa

CENTRO DE TRATAMENTO E PESQUISA

**HOSPITAL
DO CÂNCER**

A. C. CAMARGO

São Paulo, 27 de abril de 2005.

À

Enf. Geana Paula Kurita

Ref.: Projeto de Pesquisa n.º 643/04

"Alterações cognitivas em doentes com dor crônica de origem oncológica em tratamento com opióides".

Prezada Senhora:

Seu projeto de pesquisa, acima mencionado, foi apreciado pela Comissão de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital do Câncer em sua última reunião de 26/04/2005. Os membros desta comissão aprovaram a realização deste estudo.

Informações a respeito do andamento do referido projeto deverão ser encaminhadas à secretaria do CEP dentro de 12 meses.

Atenciosamente,

Dr. Daniel Deheinzelin
Coordenador Interino da Comissão de Ética em Pesquisa

C.C

Orientadora: Dra. Cibele A. de Mattos Pimenta

Responsável Na Instituição: Dr. José Oswaldo de Oliveira Jr

Oficial de Registro Civil das Pessoas Naturais do 37º Sub. Aclimação - São Paulo - SP
 Rua Pires de Mota, 964 - CEP 01529-000 - fone/fax (11) 3209-9690 / 3209-1917

Oficiala - Bª Marlene Marchiori

VALIDO SOMENTE COM O SELLO DE AUTENTICIDADE
 Reconheço, por semelhança, a firma de: **DANIEL DEHEINZELIN.**
 São Paulo, 03 de maio de 2005.
 Em testemunho da verdade.

Alessandra Regina de Souza - Escrevente Autorizada
 Preço da firma R\$ 2,50 (sem valor) Total R\$ 2,50

COMISSÃO DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP
 Rua Prof. Antônio Prudente, 211 - Liberdade - São Paulo - SP CEP 01509-900
 PABX(0XX11)3272-5000 ramal 1117

ANEXO C

Termo de Consentimento Pós-Esclarecido

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

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

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: Alterações cognitivas em doentes com dor crônica de origem oncológica em tratamento com opióides.
PESQUISADORA 1: Geana Paula Kurita
Profissão: Enfermeira INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº: 0072865
PESQUISADORA 2: Cibele Andrucio de Mattos Pimenta
Profissão: Enfermeira INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº: 15582
UNIDADE DE DESENVOLVIMENTO DA PESQUISA:
2. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:
☐ SEM RISCO ☒ RISCO MÍNIMO ☐ RISCO MÉDIO
☐ RISCO BAIXO ☐ RISCO MAIOR
(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)
3. DURAÇÃO DA PESQUISA: 6 meses

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

1. justificativa e os objetivos da pesquisa ; 2. procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais; 3. desconfortos e riscos esperados; 4. benefícios que poderão ser obtidos; 5. procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo.

Estou realizando um trabalho que tem por objetivo avaliar as funções mentais em doentes que fazem tratamento para o controle da dor crônica. Para isto, gostaria de contar com a sua participação. Será necessária sua permissão para entrevistá-lo(a) hoje e o seu comparecimento a mais duas entrevistas que serão agendadas ao longo de um mês, se possível junto com o retorno médico. Nestas entrevistas, farei perguntas sobre o seu tratamento para a dor (se for paciente), o(a) senhor(a) responderá a outros instrumentos que avaliam suas funções mentais como memória e concentração, entre outras. As informações são confidenciais e utilizadas apenas para fins científicos. Será garantido o anonimato de suas respostas. O(A) senhor(a) gostaria de fazer alguma pergunta?

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA:

1. Acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.
2. Liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.
3. Salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.

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

Geana Paula Kurita – celular (11)85367465

Cibele Andrucioli de Mattos Pimenta – comercial (11)30667547

VI - OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

A realização desta pesquisa é interesse dos profissionais desta área, visto que não há na literatura, descrição satisfatória desse assunto.

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

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

São Paulo, de de 200 .

Assinatura do sujeito da pesquisa ou
responsável legal

Assinatura do pesquisador

ANEXO D

INSTRUMENTO I

Nº.....

Entrevista Nº

() G c/ Opióide

() G s/ Opióide

Identificação do Entrevistado e Caracterização da Doença e da Dor

1) Nome:2) RG H.....

3) Sexo: a) M b) F

4) Est. Civil: a) com parceiro vivendo no mesmo lar

b) sem parceiro vivendo no mesmo lar

5) Data de nascimento:.....6) Idade:.....anos

7) Endereço:.....Bairro:.....

Cidade:.....Estado:CEP:.....

Telefone residencial:.....Telefone para recados:.....

8) Escolaridade em anos:.....

9) Renda familiar:.....sal. mín. 10) Renda *per capita*:.....sal. mín.

11) Tipo de tumor:.....

12) Locais da metástase:.....

13) Índice de Karnofsky (0 a 100%):.....

14) Diagnóstico da dor:.....

15) Tempo de dor:..... meses

16) Intensidade da dor: escala 0-10.....

Data:.....

ANEXO E

INSTRUMENTO II

Nº.....

Entrevista Nº

Nome:.....RG:..... Data:.....

Dados do Tratamento Analgésico

1) Intensidade da dor:.....

2) Medicamentos utilizados para o controle da dor - prescrição médica

Opióides

<i>Nome</i>	<i>Dose</i>	<i>Via</i>	<i>Frequência de utilização</i>	<i>Tempo de utilização</i>
1.				
2.				
3.				

Outros/Psicofármacos

<i>Nome</i>	<i>Dose</i>	<i>Via</i>	<i>Frequência de utilização</i>	<i>Tempo de utilização</i>
1.				
2.				
3.				
4.				

3) Automedicação analgésica/psicofármaco

<i>Nome</i>	<i>Dose</i>	<i>Via</i>	<i>Frequência de utilização</i>	<i>Tempo de utilização</i>
1.				
2.				
3.				
4.				

ANEXO F
INSTRUMENTO III

Teste de Trilhas (Parte A) - Exemplo

Nº.....

Entrevista Nº

Nome:.....RG:..... Data:.....

Teste de Trilhas (Parte A)

Tempo:.....

Teste de Trilhas (Parte B) - Exemplo

Nº.....

Entrevista Nº

Nome:.....RG:..... Data:.....

Teste de Trilhas (Parte B)

Tempo:.....

ANEXO G
INSTRUMENTO IV

Nº.....

Entrevista Nº

Nome:.....RG:..... Data:.....

Mini-exame do Estado Mental

Orientação temporal – pergunte ao indivíduo: (dê um ponto para cada resposta correta)

- ☐ () Que dia é hoje?
- ☐ () Em que mês estamos?
- ☐ () Em que ano estamos?
- ☐ () Em que dia da semana estamos?
- ☐ () Qual a hora aproximada? (considere a variação de mais ou menos uma hora)

Orientação espacial – pergunte ao indivíduo: (dê um ponto para cada resposta correta)

- ☐ () Em que local nós estamos? (consultório, dormitório, sala – apontando para o chão)
- ☐ () Que local é este aqui? (apontando ao redor num sentido mais amplo: hospital, casa de repouso, própria casa)
- ☐ () Em que bairro nós estamos ou qual o nome de uma rua próxima?
- ☐ () Em que cidade nós estamos?
- ☐ () Em que Estado nós estamos?

Memória imediata – Eu vou dizer três palavras e você irá repeti-las a seguir: carro, vaso tijolo (dê um ponto para cada palavra repetida acertadamente na 1ª vez, embora possa repeti-las até três vezes para o aprendizado, se houver erros). Use palavras não relacionadas.

- ☐ () carro
- ☐ () vaso
- ☐ () tijolo

Cálculo: subtração de 7 seriadamente (100-7, 93-7, 86-7, 79-7, 72-7). Considere um ponto para cada resultado correto. Se houver erro, corrija-o e prossiga. Considere correto se o examinado espontaneamente se autocorrigir.

- ☐ () 100-7 = 93
- ☐ () 93-7 = 86
- ☐ () 86-7 = 79
- ☐ () 79-7 = 72
- ☐ () 72-7 = 65

Evocação das palavras: pergunte quais as palavras que o sujeito acabara de repetir – dê um ponto para cada resposta correta.

- ☐ () carro
- ☐ () vaso
- ☐ () tijolo

Nomeação: peça ao sujeito para nomear os objetos mostrados (relógio, caneta) – 1 ponto para cada.

- ☐ caneta
☐ relógio

Repetição: Preste atenção – vou lhe dizer uma frase e quero que você repita depois de mim: “Nem aqui, nem ali, nem lá” – Considere somente se a repetição for perfeita (1 ponto).

- ☐ repetiu a frase

Comando: Pegue este papel com a mão direita (1 ponto), dobre-o ao meio (1 ponto) e coloque-o no chão (1 ponto). Total de 3 pontos. Se o sujeito pedir ajuda no meio da tarefa não dê dicas.

- ☐ pegue este papel com a mão direita
☐ dobre-o ao meio
☐ coloque-o no chão

Leitura: Mostre a frase escrita “FECHE OS OLHOS” e peça para o sujeito fazer o que está sendo mandado. Não auxilie se pedir ajuda ou se só ler a frase sem realizar o comando.

- ☐ fechou os olhos

Frase: Peça ao indivíduo para escrever uma frase. Se não compreender o significado, ajude com: alguma frase que tenha começo, meio e fim, alguma que aconteceu hoje; alguma coisa que queira dizer. Para a correção não são considerados erros gramaticais ou ortográficos (1 ponto).

- ☐ escreveu a frase

Cópia do desenho: mostre o modelo e peça para fazer o melhor possível. Considere apenas se houver 2 pentágonos interseccionados (10 ângulos), formando uma figura de quatro lados ou com dois ângulos (1 ponto).

- ☐ copiou o desenho corretamente

Escore: _____ / 30.

ANEXO H

INSTRUMENTO V

Nº.....
Entrevista Nº

Nome:.....RG:..... Data:.....

Extensão de Dígitos

“Eu vou dizer alguns números. Escute com atenção e repita quando eu terminar de falar”.(Diga um número por segundo).

“Eu vou dizer outros números. Quando eu terminar quero que você repita na ordem inversa. Por exemplo, se eu disser 3-8, você deve repetir 8-3. Entendeu? Se não tiver entendido repita por mais três vezes até que compreenda.

16	15
95	29
283	742
419	518
5273	3948
6917	6274
26158	95631
49327	47352
715294	835291
681495	294171
8472936	5927163
6185347	8362517

Escore (Ordem Direta): ____

Escore (Ordem Inversa): ____

ANEXO I

INSTRUMENTO VI

Bateria Breve de Rastreio Cognitivo

Folha com 10 figuras para percepção visual, nomeação e memória.

Instruções

Percepção visual e nomeação

Mostre a folha contendo as 10 figuras e pergunte: “que figuras são estas?”

(Anotar número de acertos de percepção e nomeação corretas na folha de respostas).

Memória Incidental

Esconda as figuras e pergunte: “que figuras eu acabei de lhe mostrar?” (Tempo máximo de evocação: 60 segundos; anotar resultado na folha de respostas).

Memória Imediata 1

Mostre a figuras novamente durante 30 segundos dizendo:

“Olhe bem e procure memorizar esta figuras” (Se houver déficit visual importante, peça que memorize as palavras que você vai dizer; diga os nomes dos objetos lentamente, um nome/segundo; fale a série toda duas vezes).

Esconda as figuras e pergunte: “que figuras eu acabei de lhe mostrar?” (Tempo máximo de evocação: 60 segundos; anotar resultado na folha de respostas).

Aprendizado (Memória Imediata 2)

Mostre a figuras novamente durante 30 segundos dizendo:

“Olhe bem e procure memorizar estas figuras” (Se houver déficit visual importante, peça que memorize as palavras que você vai dizer; diga os nomes dos objetos lentamente, um nome/segundo; fale a série toda duas vezes).

Esconda as figuras e pergunte: “que figuras eu acabei de lhe mostrar?” (Tempo máximo de evocação: 60 segundos; anotar resultado na folha de respostas).

Teste de Fluência Verbal

“Você deve falar todos os nomes de animais (qualquer bicho) que se lembrar, no menor tempo possível. Pode começar”.

Anote o número de animais lembrados em 1 minuto na folha de respostas.

Desenho do relógio

Dê uma folha de papel em branco e diga: “desenhe um relógio com todos os números.

Coloque ponteiros marcando 2h45.” (guarde o desenho com a ficha).

Atribuição do escore:

- escore 10 se o doente desenhou corretamente o relógio com todos os números e os ponteiros indicando a hora proposta;
- escore 9 se houver erro discreto no posicionamento dos ponteiros (ponteiro um pouco além ou aquém da posição exata em que deveria estar);
- escore 8 se houver erro mais acentuado no posicionamento de qualquer um dos ponteiros;
- escore 7 se os ponteiros estiverem posicionados completamente errados;
- escore 6 se não foram usados os ponteiros para a marcação das horas, por exemplo, ao invés de utilizar ponteiros, circulou os números;
- escore 5 se os números estiverem em ordem inversa em alguma parte do relógio;
- escore 4 se os números estiverem faltando ou fora dos limites do relógio;
- escore 3 se os números e relógios não têm conexão e os ponteiros não estão presentes;
- escore 2 se há alguma evidência de que entendeu as instruções e desenhou algo com alguma semelhança com um relógio;
- escore 1 se não conseguiu desenhar o relógio.

Memória tardia (5 minutos)

“Que figuras eu lhe mostrei há alguns minutos?” Se necessário, reforce, dizendo figuras desenhadas numa folha de papel plastificada. (60 segundos; anotar resultado na folha de respostas).

Reconhecimento

Mostre a folha contendo as 20 figuras e diga: “aqui estão as figuras que eu lhe mostrei hoje e outras figuras novas; quero que você me diga quais você já tinha visto há alguns minutos.” (Anotar resultado na folha de respostas).

Atenção: o escore de memória incidental, imediata, aprendizado e de memória de 5 minutos (recordação tardia) é igual ao número de resposta corretas.

Para o Reconhecimento, o escore final é obtido pela subtração: corretas – intrusões (memórias falsas).

Folha com 20 figuras para reconhecimento

Bateria Breve de Rastreo Cognitivo

Folha de respostas

Nº.....

Entrevista Nº

Nome:.....RG:..... Data:.....

Percepção visual: _____

Nomeação: _____

Teste de Fluência Verbal

número de animais lembrados em 1 minuto: _____

Desenho do relógio: _____

	Mlncidental	Mlmediata	Aprendizado	M5	Reconh.
Sapato	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Casa	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Pente	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Chave	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Avião	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Balde	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Tartaruga	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Livro	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Colher	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Árvore	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Corretas	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Intrusões	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Reconhecimento (corretas – intrusões)

ANEXO J
INSTRUMENTO VII

Nº.....
Entrevista Nº

Nome:.....RG:..... Data:.....

Inventário de Depressão de Beck

Neste questionário existem grupos de frases.

Escolha, em cada grupo, a frase que melhor descreve como você se sentiu na semana que passou, incluindo o dia de hoje.

Ouçã atentamente cada frase de cada grupo antes de fazer sua escolha.

1. 0 Não me sinto triste.
 1 Sinto-me triste.
 2 Sinto-me triste o tempo todo e não consigo sair disso.
 3 Estou tão triste ou infeliz que não posso agüentar.

2. 0 Não estou sem coragem para o futuro.
 1 Sinto-me sem coragem quanto ao futuro.
 2 Sinto que não tenho nada por que esperar.
 3 Sinto que o futuro é sem esperança e as coisas não podem melhorar.

3. 0 Não me sinto fracassado(a).
 1 Sinto que falhei mais que o indivíduo médio.
 2 Quando olho para trás em minha vida, tudo que vejo é uma porção de fracassos.
 3 Sinto que sou um fracasso completo como pessoa.

4. 0 Obtenho tanta satisfação nas coisas como costumava ter.
 1 Não gosto das coisas como costumava gostar.
 2 Não consigo mais sentir satisfação real com coisa alguma.
 3 Estou insatisfeito(a) ou entediado(a) com tudo.

5. 0 Não me sinto particularmente culpado(a)
 1 Sinto-me culpado(a) boa parte do tempo.
 2 Sinto-me muito culpado(a) a maior parte do tempo.
 3 Sinto-me culpado(a) o tempo todo.

6. 0 Não sinto que esteja sendo castigado(a).
 1 Sinto que possa ser castigado(a).
 2 Espero ser castigado(a).
 3 Sinto que estou sendo castigado(a).

-
7. 0 Não me sinto desapontado(a) comigo mesmo(a).
1 Sinto-me desapontado(a) comigo mesmo(a).
2 Sinto-me aborrecido(a) comigo mesmo(a).
3 Eu me odeio.
8. 0 Não sinto que seja pior que qualquer outra pessoa.
1 Critico-me por minhas fraquezas ou erros.
2 Responsabilizo-me o tempo todo por minhas falhas.
3 Culpo-me por todas as coisas ruins que acontecem.
9. 0 Não tenho nenhum pensamento a respeito de me matar.
1 Tenho pensamentos sobre me matar, mas não os levaria adiante.
2 Gostaria de me matar.
3 Eu me mataria, se tivesse uma oportunidade.
10. 0 Não costumo chorar mais que o habitual.
1 Choro mais agora do que costumava fazer.
2 Atualmente choro o tempo todo.
3 Eu costumava conseguir chorar, mas agora não consigo, ainda que eu queira.
11. 0 Não me irrita mais agora do que em qualquer outra época.
1 Fico molestado(a) ou irritado(a) mais facilmente do que costumava.
2 Atualmente sinto-me irritado(a) o tempo todo.
3 Absolutamente não me irrita com as coisas que costumavam irritar-me.
12. 0 Não perdi o interesse nas outras pessoas.
1 Interesse-me menos do que costumava pelas outras pessoas.
2 Perdi a maior parte de meu interesse nas outras pessoas.
3 Perdi todo o meu interesse nas outras pessoas.
13. 0 Tomo decisões mais ou menos tão bem como em qualquer outra época.
1 Adio minhas decisões mais do que costumava.
2 Tenho maior dificuldade em tomar decisões do que antes.
3 Não consigo mais tomar decisão alguma.
14. 0 Não sinto que minha aparência seja pior do que costumava ser.
1 Preocupo-me por estar parecendo mais velho(a) e sem atrativos.
2 Sinto que há mudanças permanentes em minha aparência que me fazem parecer sem atrativos.
3 Considero-me feio(a).
15. 0 Posso trabalhar mais ou menos tão bem quanto antes.
1 Preciso de um esforço extra para começar qualquer coisa.
2 Tenho que me forçar muito até fazer qualquer coisa.
3 Não consigo fazer nenhum trabalho.

16. 0 Durmo tão bem quanto de hábito.
1 Não durmo tão bem como costumava.
2 Acordo 1 ou 2 horas mais cedo que de hábito e tenho dificuldade de voltar a dormir.
3 Acordo várias horas mais cedo do que costumava e não consigo voltar a dormir.
17. 0 Não fico mais cansado(a) que de hábito.
1 Fico mais cansado(a) com mais facilidade do que costumava.
2 Sinto-me cansado(a) ao fazer qualquer coisa.
3 Estou cansado(a) demais para fazer qualquer coisa.
18. 0 Meu apetite não está pior que de hábito.
1 Meu apetite não é tão bom quanto costumava ser.
2 Meu apetite está muito pior agora.
3 Não tenho mais nenhum apetite.
19. 0 Não perdi muito peso, se é que perdi algum ultimamente.
1 Perdi mais de 2,5 Kg.
2 Perdi mais de 5 Kg.
3 Perdi mais de 7,5 Kg.
() Estou deliberadamente tentando perder peso, comendo menos.
20. 0 Não me preocupo mais que de hábito com minha saúde.
1 Preocupo-me com problemas físicos, como dores ou aflições ou perturbações no estômago ou prisão de ventre.
2 Estou muito preocupado(a) com problemas físicos e é difícil pensar em muito mais do que isso.
3 Estou tão preocupado com meus problemas físicos que não consigo pensar em qualquer outra coisa.
21. 0 Não tenho observado qualquer mudança recente em meu interesse sexual.
1 Estou menos interessado(a) em sexo do que costumava.
2 Estou bem menos interessado(a) em sexo atualmente.
3 Perdi completamente o interesse no sexo.

Escore total:.....

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Allen RS, Thorn BE, Fisher SE, Gerstle J, Quarles K, Bourgeois MS, et al. Prescription and dosage of analgesic medication in relation to resident behaviors in the nursing home. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51(14):534-8.

Almeida OP. Mini exame do estado mental e o diagnóstico de demência no Brasil. *Arq Neuropsiquiatr* 1998; 56(3-B):605-12.

Anunciato NF. Fisiologia da emoção na dor. In: Figueiró JAB, Angelotti GS, Pimenta CAM. *Dor e saúde mental*. São Paulo: Atheneu, 2005.

Armitage P, Berry G. *Statistical methods in medical research*. 3rd. Oxford: Blackwell Science, 1994.

Baldessarini RJ. Drugs and the treatment of psychiatric disorders: depression and anxiety disorders. In: Hardman JG, Limbird LE, Gilman GA, editors. *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 10th ed. USA: McGraw-Hill, 2001. p. 447-83.

Baldessarini RJ, Tarazi FI. Drugs and the treatment of psychiatric disorders: psychosis and mania. In: Hardman JG, Limbird LE, Gilman GA, editors. *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 10th ed. USA: McGraw-Hill, 2001. p. 485-520.

Beck, AT. *Terapia cognitiva da depressão*. Rio de Janeiro: Zahar, 1982. Apêndice: materiais; p.385-7.

Benet LZ, Mitchell JR, Sheiner LB. Farmacocinética: a dinâmica da absorção, distribuição e eliminação de fármacos. In: Gilman AG, Hardman JG, Limbird LE, editores. *Goodman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica*. 8^a ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan; 1991. p. 2-20.

Bertolucci PH, Brucki SMD, Campacci SR, Juliano Y. O Mini-Exame do Estado mental: em uma população geral: impacto da escolaridade. *Arq Neuropsiquiatr* 1994; 52:1-7.

Brucki SMD, Malheiros SMF, Okamoto IH, Bertolucci PHF. Dados normativos para o uso do teste de fluência verbal categoria animais em nosso meio. *Arq Neuropsiquiatr* 1997; 55:56-61.

Brucki SMD, Nitrini R, Caramelli P, Bertolucci PHF, Okamoto IH. Sugestões para o uso do mini-exame do estado mental no Brasil. *Arq Neuropsiquiatr* 2003; 61(3-B):777-81.

Bruera E, Macmillan K, Kuehn N, Miller MJ. Circadian distribution of extra doses of narcotic analgesics in patients with cancer pain: a preliminary report. *Pain* 1992; 49:311-14.

Bruera E, Miller MJ, Macmillan K, Kuehn N. Neuropsychological effects of methylphenidate in patients receiving a continuous infusion of narcotics for cancer pain. *Pain* 1992; 48:163-6.

Bruera E, Pereira J. Recent developments in palliative cancer care. *Acta Oncol* 1998; 37(7/8): 749-57.

Bruera E, Schoeller T, Montejo G. Organic hallucinosis in patients receiving high doses of opiates for cancer pain. *Pain* 1992; 48:397-399.

Burns A, Lawlor B, Craig S. Assessment scales in old age psychiatry. London: Martin Dunitz, 1999.

Calil HM, Pires MLN. Aspectos gerais das escalas de avaliação de depressão. *Rev Psiqu Clin* 1998; 25(5-nº.esp):240-44.

Chapman SL, Byas-Smith MG, Reed BA. Effects of intermediate and long-term use of opioids on cognition in patients with chronic pain. *The Clin J Pain* 2002; 18:S83-S90.

Charney DS, Mihic SJ, Harris RA. Hypnotics and sedatives. In: Hardman JG, Limbird LE, Gilman GA, editors. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 10th ed. USA: McGraw-Hill, 2001. p. 399-428.

Cherny NJ, Chang V, Frager G, Ingham JM, Tiseo PJ, Popp B, et al. Opioid pharmacotherapy in the management of cancer pain: a survey of strategies used by pain

physicians for the selection of analgesic drugs and routes of administration. *Cancer* 1995; 76(7):1283-93.

Christrup LL. Morphine metabolites. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41:116-22.

Clausen TG. International opioid consumption. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41:162-5.

Clemons M, Regnard C, Appleton T. Alertness, cognition and morphine in patients with advanced cancer. *Cancer Treat Rev* 1996; 22:451-68.

Daeninck PJ, Bruera E. Opioid use in cancer pain: is a more liberal approach enhancing toxicity? *Acta Anaesthesiol Scand* 1999; 43:924-38.

Ersek M, Cherrier MM, Overman SS, Irving GA. The cognitive effects of opioids. *Pain Manage Nurs* 2004; 5(2):75-93.

Fishbain DA, Cutler B, Rosomoff HL, Rosomoff RS. Are opioid-dependent/tolerant patients impaired in driving-related skills?: a structured evidence-based review. *J Pain Symptom Manage* 2003; 25(6):559-77.

Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-Mental State: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12:189-98.

Freye E, Latasch L, Von Bredow G, Neruda B. The opioide tramadol demonstrates excitatory properties of non-opioid character – a preclinical study using alfentanil as a comparison. *Schmerz* 1998; 12(1):19-24.

Galski T, Williams B, Ehle HT. Effects of opioids on driving ability. *J Pain Symptom Manage* 2000; 19(3):200-8.

Gazzaniga MS, Ivry RB, Mangun GR. Cognitive neuroscience: the biology of the mind. 2nd ed. Nova York: WW Norton & Company; 2002.

Gorenstein L, Andrade L. Inventário de depressão de Beck: propriedades psicométricas da versão em português. *Rev Psiq Clín* 1998; 25(5-nº .esp): 245-50.

Gorenstein L, Andrade L. Validation of a Portuguese version of the Beck Depression Inventory and the State-Trait Anxiety Inventory in Brazilian subjects. *Braz J Med Biol Res* 1996; 29: 453-57.

Gozzani JL. Opióides: porque, como e quando usar. São Paulo: SAESP; 2003.

Gutstein HB, Akil H. Analgésicos opióides. In: Gilman AG, Hardman JG, Limbird LE. Goodman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica. 10^a ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill; 2003. p. 427-64.

Hanks GW, O'Neill WM, Simpson, Wesnes K. The cognitive and psychomotor effects of opioid analgesics: a randomized controlled trial of single doses of morphine, lorazepam and placebo in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1995; 48:455-60.

Hart RP, Wade JB, Martelli MF. Cognitive impairment in patients with chronic pain: the significance of stress. *Curr Pain Headache Rep* 2003; 7:116-26.

Haythorthwaite JA, Menefee LA, Quatrano-Piacentini AL, Pappagallo M. Outcome of chronic opiod therapy for non-cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 1998; 15(3):185-94.

Hendler N, Cimini C, MA T, Long D. A comparison of cognitive impairment due to benzodiazepines and to narcotics. *Am J Psychiatry* 1980; 137(7):828-30.

Huskisson EC. Measurement of pain. *Lancet* 1974; 2:1127-31.

Jaffe JH, Martin WR. Analgésicos opióides e antagonistas. In: Gilman AG, Hardman JG, Limbird LE, editores. Goodman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica. 8^a ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan; 1991. p. 321-43.

Jamison RN, Schein JR, Vallow S, Ascher S, Vorsanger GJ, Katz NP. Neuropsychological effects of long-term opiod use in chronic pain patients. *J Pain Symptom Manage* 2003; 26(4): 913-21.

Jensen TS: Opioids in the brain: supraspinal mechanisms in pain control. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41:123-32.

Jozef F, Silva AR da S, Greenhalgh S, Leite MED, Ferreira VH. Comportamento violento e disfunção cerebral: estudo de homicidas no Rio de Janeiro. *Rev Bras Psiquiatr* 2000; 22(3):124-9.

Kendall PC, Hollon SD, Beck AT, Hammen CI, Ingram RE. Issues and recommendations regarding use of the Beck Depression Inventory. *Cognitive Ther Res* 1987; 11:289-299.

Klepstad P, Hilton P, Moen J, Fougner B, Borchgrevink PC, Kaasa S. Self-reports are not related to objective assessments of cognitive function and sedation in patients with cancer pain admitted to a palliative care unit. *Palliat Med* 2002; 16(6):513-9.

Kress HG, Kraft B. Opioid medication and driving ability. *Eur J Pain* 2005; 9:141-4.

Kurita GP, Pimenta CAM. Adesão ao tratamento da dor crônica: estudo de variáveis demográficas, terapêuticas e psicossociais. *Arq Neuropsiquiatr* 2003; 61(2-B):416-25.

Kurita GP. Adesão ao tratamento da dor crônica: aspectos demográficos, terapêuticos e psicossocioculturais. [dissertação] São Paulo (SP): Escola de Enfermagem da USP; 2001.

Kurlowicz L, Wallace M. The mini mental state examination. Try this: best practices in nursing care to older adults 1999; 3. Available at [http:// www.hartfordign.org](http://www.hartfordign.org). (10 Oct. 2005).

Laks J, Batista EMR, Guilherme ERL, Contino ALB, Faria MEV, Figueira I, et al. O mini-exame do estado mental em idosos de uma comunidade. *Arq Neuropsiquiatr* 2003; 63(3-B):782-5.

Lawlor PG. The panorama of opioid-related cognitive dysfunction in patients with cancer. *Cancer* 2002; 94(6):1836-53.

Lezak M, Howieson DB, Loring DW. Neuropsychological assessment. 4th ed. New York: Oxford University Press; 2004.

Lorenz J, Beck H, Bromm B. Cognitive performance, mood and experimental pain before and during morphine-induced analgesia in patients with chronic non-malignant pain. *Pain* 1997; 73:369-75.

Loring DW. INS dictionary of neuropsychology. New York: Oxford University Press, 1999.

Marino Jr R. Fisiologia das emoções. São Paulo: Sarvier; 1975.

McCaffery M, Pasero C. Pain Clinical Manual. 2nd ed. St. Louis: Mosby, 1999.

McNamara JO. Drugs effective in the therapy of the epilepsies. In: Hardman JG, Limbird LE, Gilman GA, editors. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 10th ed. USA: McGraw-Hill, 2001. p. 521-47.

Menefee LA, Frank ED, Crerand C, Jalali Shailen, Park J, Sanschagrin K, et al. The effects of transdermal fentanyl on driving, cognitive performance, and balance in patients with chronic nonmalignant pain conditions. Pain Medicine 2004; 5(1):42-9.

Ministério da Saúde, Instituto Nacional de Câncer (BR). O alívio da dor no câncer. Rio de Janeiro (RJ); 1997.

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

Nicholson B. Responsible prescribing of opioids for the management of chronic pain. Drugs 2003; 63(1):17-32.

Nitrini R, Caramelli P, Bottino CMC, Damasceno BP, Brucki SMD, Anghinah R. Diagnóstico de doença de Alzheimer no Brasil: avaliação cognitiva e funcional. Recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. Arq Neuropsiquiatr 2005; 63(3-A):713-9.

Nitrini R, Caramelli P, Herrera Jr E, Porto CS, Charchat-Fichman H, Carthery MT, et al. Performance of illiterate and literate nondemented elderly subjects in two tests of long-term memory. J Intern Neuropsych Soc 2004; 10:634-8.

Nitrini R, Caramelli P, Mansur LL. Neuropsicologia: das bases anatômicas à reabilitação. São Paulo: HCFMUSP, 2003.

Nitrini R, Lefèvre BH, Mathias SC, Caramelli P, Carrilho PEM, Sauaia N, et al. Testes neuropsicológicos de aplicação simples para o diagnóstico de demência. *Arq Neuropsiquiatr* 1994; 52(4):457-65.

Nitrini, R. Semiologia Neurológica. In: Nitrini, R, Bacheschi, L A. *A Neurologia que todo médico deve saber*. 2ª ed. São Paulo: Atheneu; 2003. p. 55-83.

Nitrini, R; Bacheschi, L A. *A Neurologia que todo médico deve saber*. 2ª ed. São Paulo: Atheneu; 2003. p. 55-83.

O'Neill WM. The cognitive and psychomotor effects of opioid drugs in cancer pain management. *Cancer Surveys* 1994; 21:67-84.

Oliveira-Souza R, Moll J, Passman LJ, Cunha FC, Paes F, Adriano MV, et al. Trail making and cognitive set-shifting. *Arq Neuropsiquiatr* 2000; 58(3-B):826-29.

O'Neill WM, Hanks GW, Simpson P, Fallon MT, Jenkins E, Wesnes K. The cognitive and psychomotor effects of morphine in healthy subjects: a randomized controlled trial of repeated (four) oral doses of dextropropoxyphene, morphine, lorazepam and placebo. *Pain* 2000; 85:209-15.

Osborne R, Joel S, Trew D, Slevin M. Morphine and metabolite behavior after different routes of morphine administration: demonstration of the importance of the active metabolite morphine-6-glucoronide. *Clin Pharmacol Ther* 1990; 47(1):12-9.

Paice JA, Cohen FL. Validity of a verbally administered numeric rating scale to measure cancer pain intensity. *Cancer Nurs* 1997; 20(2):88-93.

Pita G. Disturbances in recent memory and behavioural changes caused by the treatment with intraventricular morphine administration (IVM) in severe cancer pain. *Hum. Psychopharmacol. Clin Exp* 1998; 13: 315-23.

Price D. *Psychological mechanisms of pain and analgesia*. Seattle: IASP Press; 1999.

Raja SN, Haythornthwaite JA, Pappagallo M, Clark MR, Trivison TG, Sabeen S, et al. Opioids versus antidepressants in postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 2002; 59(7):1015-21.

Sabatowski R, Schwalen S, Rettig K, Herberg KW, Kasper SM, Radbruch L. Driving ability under long-term treatment with transdermal fentanyl. *J Pain Symptom Manage* 2003; 25(1): 38-47.

Säwe J, Dahlström B, Paalzow L, Rane A. Morphine kinetics in cancer patients. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30(5):629-35.

Schag CC, Heinrich RL, Ganz PA. Karnofsky performance status revisited: Reliability, validity, and guidelines. *J Clin Oncology*. 1984; 2:187-193.

Schuler M, Njoo N, Hestermann M, Oster P, Hauer K. Acute and chronic pain in geriatrics: clinical characteristics of pain and influence of cognition. *Pain Med* 2004; 5(3):253-62.

Siegel S, Castellan NJ. Nonparametric statistics for the behavioral sciences. 2nd. New York: McGraw-Hill, 1988.

Sjögren P, Banning A. Pain, sedation and reaction time during long-term treatment of cancer patients with oral and epidural opioids. *Pain* 1989; 39:5-11.

Sjögren P, Christrup LL, Petersen MA, Højsted J. Neuropsychological assessment of chronic non-malignant pain patients treated in a multidisciplinary pain centre. *Eur J Pain* 2005; 9(4):453-62.

Sjögren P, Olsen AK, Thomsen AB, Dalberg J. Neuropsychological performance in cancer patients: the role of oral opioids, pain and performance status. *Pain* 2000; 86:237-45.

Sjögren P, Thomsen AB, Olsen AK. Impaired neuropsychological performance in chronic nonmalignant pain patients receiving long-term oral opioid therapy. *J Pain Symptom Manage* 2000; 19(2):100-8.

Sjögren P. psychomotor and cognitive functioning in cancer patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41:159-61.

Spren O, Strauss E. A compendium of neuropsychological tests: administration, norms, and commentary. 2nd ed. New York: Oxford University Press, 1998.

Stein C. The control of pain in peripheral tissue by opioids. *N Engl J Med* 1995; 332(25):1685-90.

Sternberg RJ. *Psicologia Cognitiva*. Porto Alegre: Artes Médicas Sul, 2000.

Tassain V, Attal N, Fletcher D, Brasseur L, Déglieux P, Chauvin M, et al. Long term effects of oral sustained release morphine on neuropsychological performance in patients with chronic non-cancer pain. *Pain* 2003; 104:389-400.

Tiseo PJ, Thaler HT, Lapin J, Inturrisi CE, Portenoy RK, Foley KM. Morphine-6-glucuronide concentrations and opioid-related side effects: a survey in cancer patients. *Pain* 1995; 61:47-54.

Twycross RG. Opioids. In: Wall PD, Melzack R. *Textbook of pain*. 4th ed. Toronto: Churchill Livingstone, 1999.

Vainio A, Ollila J, Matikainen E, Rosenberg P, Kalso E. Driving ability in cancer patients receiving long-term morphine analgesia. *Lancet* 1995; 346:667-70.

Vieira S. *Introdução à bioestatística*. 3^a ed. Rio de Janeiro: Campus, 1998.

Vree TB, Verwey-Van Wissen CPWGM. Pharmacokinetics and metabolism of codeine in humans. *Biopharm Drug Dispos* 1992; 13:445-60.

Walker DJ, Zacny JP. Subjective, psychomotor and physiological effects of cumulative doses of opioid μ agonists in healthy volunteers. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 289(3):1454-1464.

Wang CC, Kosinski CJ, Schwartzberg JG, Shanklin AV. *Physician's guide to assessing and counseling older drivers*. Washington, DC: National Highway Traffic Safety Administration; 2003.

Wechsler D. *Wechsler Adult Intelligence Scale – revised*. New York: Psychological Corporation, 1981. Apud Haythorthwaite JA, Menefee LA, Quatrano-Piacentini AL, Pappagallo M. Outcome of chronic opioid therapy for non-cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 1998; 15(3):185-94.

World Health organization. WHO's pain ladder. [on line]. Available at: <http://www.who.int/cancer/palliative/painladder/en/> (9 jan.2006)

Yue Q, Odar-Cederlöf I, Svensson JO, Säwe J. Glucuronidation of morfine in human kidney microsomes. *Pharmacol Toxicol* 1988; 63:337-41.

Zacny JP, Conley K, Marks S. Comparing the subjective, psychomotor and physiological effects of intravenous nalbuphine and morphine in healthy volunteers. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 280(3):1159-69.

Zacny JP, Hill JL, Black ML, Sadeghi P. Comparing the subjective, psychomotor and physiological effects of intravenous pentazocine and morphine in normal volunteers. *J Pharmacol Exp Ther* 1998; 286(3):1197-207.

Zacny JP, Lichtor JL, Flemming D, Coalson DW, Thompson WK. A dose-response analysis of the subjective, psychomotor and physiological effects of intravenous morphine in healthy volunteers. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 268(1):1-9.

Zacny JP, Lichtor JL, Thapar P, Coalson DW, Flemming D, Thompson WK. Comparing the subjective, psychomotor and physiological effects of intravenous butorphanol and morphine in healthy volunteers. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 270(2):579-88.

Zacny JP. A review of the effects of opioids on psychomotor and cognitive functioning in humans. *Exp Clin Psychopharmacol* 1995; 3(4):432-66.

Zacny JP. Should people taking opioids for medical reasons be allowed to work and drive? *Addiction* 1996; 91(11):1581-4.