



Paula Alexandra Matos Lisboa

Papel do Farmacêutico na Dor Oncológica

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela Professora Doutora Sónia Santos e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro 2015



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Paula Alexandra Matos Lisboa

Papel do Farmacêutico na Dor Oncológica

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela Professora Doutora Sónia Santos e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro 2015



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Paula Alexandra Matos Lisboa, estudante de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2008011326, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo desta Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Monografia segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 11 de Setembro de 2015.

(Paula Alexandra Matos Lisboa)

Agradecimentos

Esta monografia é dedicada à minha madrinha, Berta Matos, que faleceu na sequência de uma neoplasia pulmonar e a toda a equipa do IPO do Porto e CHTMAD que desde o primeiro momento a trataram com a maior humanidade e permitiram que todo o processo se desenrolasse de forma pacífica e na ausência de dor.

Quero agradecer à minha orientadora, Dra. Sónia Santos, disponibilidade e incentivo à minha autonomia no desenvolvimento do trabalho, intervindo nas fases mais importantes do processo.

À Dra. Almerinda Alves e a toda a equipa dos Serviços Farmacêuticos e Unidade da Dor do Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro.

Aos meus pais, que sempre apostaram na minha realização pessoal e profissional, muitas vezes, em detrimento dos seus próprios objectivos.

À minha irmã, que sempre esteve comigo do início ao fim.

Aos meus amigos de sempre, Fausto, Laura, Leandro(s), Né, Sara e Nuno.

Ao Mário Jorge, pelo carinho e pela paciência nos momentos menos bons, mesmo a centenas de quilómetros de distância.

Às pessoas que entraram na minha vida nesta reta final e partilharam comigo esta fase, nomeadamente à Isa, à Mariana, ao Paulinho, ao Pedro e ao Gui.

Índice

Abreviaturas	2
Resumo.....	3
1. Introdução	4
2. Dor	4
2.1. Tipos de Dor.....	5
2.2. Mecanismos da Dor	5
2.2.1. Dor nociceptiva.....	5
2.2.2. Dor neuropática	7
2.2.3. Dor oncológica	7
3. Unidade da Dor.....	8
4. Avaliação da dor	9
5. Terapêutica farmacológica da dor	10
5.1. Escala analgésica.....	10
5.1.1. Degrau 1 – Analgésicos simples e AINEs.....	12
5.1.2. Degrau 2 e 3 – Opióides.....	12
6. Perspetivas futuras.....	15
6.1. Farmacogenética	15
6.2. Canabinóides	18
7. Medidas complementares.....	20
7.1. Nutrição	20
7.2. Terapias complementares	20
8. Conclusão	22
9. Bibliografia.....	23

Abreviaturas

AINE – Anti-inflamatório não-esteróide

AMPA, GluA – *α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid*

CBr1 – Receptores canabinóides do tipo 1

CBr2 – Receptores canabinóides do tipo 2

CGRP – Calcitonin gene-related peptide

CHTMAD – Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro

DGS – Direção Geral de Saúde

GABA – Ácido gama-aminobutírico

Gluk – Recetores *kainate*

NGF – *Nerve growth factor*

NMDA – N-metil-D-aspartato

OMS – Organização Mundial de Saúde

RAM – Reação adversa a medicamentos

SP – Substância P

SVIG – Sistema Nacional de Farmacovigilância

TCH – Tetrahydrocannabinol

Trk-A – *Neurotrophic tyrosine kinase receptor type 1*

Resumo

A maioria dos doentes oncológicos experiencia dor no decurso a sua doença. O alívio da dor é um direito do doente, pelo que os profissionais de saúde devem focar-se numa avaliação correta desta e na disponibilização de um tratamento eficaz e seguro, de forma a melhorar a qualidade de vida do doente.

Os farmacêuticos têm um papel importante no tratamento da dor oncológica quer em ambiente hospitalar, quer nas farmácias comunitárias. Através do conhecimento dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos no processo da dor, devem trabalhar em conjunto com outros profissionais de saúde na escolha da terapêutica mais indicada para cada doente e participar ativamente no seu acompanhamento farmacoterapêutico ao longo de todo o tratamento. Como especialista do medicamento e agente de saúde pública, o farmacêutico deve ter uma visão voltada para o exterior, não se devendo restringir à realidade do local ou país em que se encontra, no que diz respeito a novas opções de diagnóstico e terapêutica. A Oncologia e o tratamento da dor são áreas em constante evolução, pelo que devemos apostar no desenvolvimento e alargamento das nossas competências de forma a prestar cuidados farmacêuticos com cada vez mais qualidade, nomeadamente a doentes oncológicos.

Abstract

The majority of oncological patients experience pain during the course of their illness. Pain relief is a patient's right, therefore health professionals should focus on the correct evaluation of pain and on the provision of an effective and safe treatment, in order to improve patients quality of life.

Pharmacists have an important role in the treatment of oncological pain, both in hospitals and pharmacies. Through the knowledge of physiopathological mechanisms involved in the pain process, they must work together with other health professionals to decide the most adequate therapeutic approach for each patient and actively participate in the pharmacotherapeutic follow-up during the treatment. As a drug specialist and public health agent, pharmacists shall have a global vision, and avoid restraining themselves to the local reality or country, regarding new diagnosis and therapeutic options. Fields such as oncology and pain treatment are in constant evolution, and that is why we should invest in the development and expansion of our skills in order to improve the quality of pharmaceutical care we provide, specifically to oncological patients.

1. Introdução

A incidência de neoplasias malignas é um fenómeno em crescimento em todo o mundo. Na União Europeia e no nosso país não tem sido diferente. As previsões da *International Agency for Research on Cancer* referem um acréscimo de 13,7% no que diz respeito à União Europeia e uma percentagem semelhante (12.6 %) quando falam de Portugal.

Apesar destes números, a mortalidade associada ao cancro tem vindo a diminuir, facto que não pode ser ignorado. Para isso muito contribuíram os constantes avanços científicos e tecnológicos, a aposta na prevenção e ações de rastreio que permitem um diagnóstico mais precoce e melhoram o prognóstico deste tipo de doenças. Hoje, ainda que a mortalidade associada a alguns tipos de cancro, nomeadamente o do pulmão, ainda seja significativa, as neoplasias malignas começam a poder ser encaradas como doenças crónicas. (Barroso, 2014)

A dor é dos factores que mais afeta a qualidade de vida de doentes oncológicos, interferindo com as suas rotinas e comprometendo o seu bem-estar. O alívio da dor deve ser uma prioridade para os profissionais de saúde, nomeadamente para nós, farmacêuticos.

2. Dor

A *International Association for the Study of Pain*, define a dor como “uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a uma lesão tecidual real ou potencial, ou descrita em termos de tal lesão”. (International Association for the Study of Pain, 2014)

Desta forma, a dor deve ser entendida segundo um modelo biopsicossocial: um fenómeno subjetivo e complexo em que nem sempre existe uma relação direta entre uma causa e a dor. Muitas vezes, podemos nem estar perante uma lesão a que se possa associar este fenómeno. Cada indivíduo pode sentir a dor provocada por uma lesão de maneira diferente do outro, ou mesmo senti-la de diversas maneiras, em momentos distintos. (International Association for the Study of Pain, 2014)

A dor, em doentes oncológicos, é atribuída maioritariamente à infiltração do tumor (80%), apresentando-se assim como um importante indicador da progressão deste tipo de patologias. Por outro lado, os outros 20% são atribuídos a cirurgias e ciclos de radioterapia e quimioterapia a que são submetidos estes doentes. Temos ainda que considerar a localização do tumor, a presença de metástases e o estágio de evolução da neoplasia como factores diretamente relacionados com prevalência e a intensidade da dor. (Jost & Roila, 2010)

2.1. Tipos de Dor

A dor, tendo em conta a sua duração, pode ser aguda ou crónica. A dor aguda é de fácil imputação causal e geralmente limitada no tempo. A dor crónica está associada a longos períodos de duração e nem sempre é fácil associá-la a uma causa. (International Association for the Study of Pain, 2014)

Em doentes oncológicos, a dor aguda é pós-operatória e ocorre no seguimento de intervenções cirúrgicas, para remoção de tumores, por exemplo. O tipo de dor predominante em Oncologia é a dor crónica, pelo que é esta que vai ser abordada ao longo desta monografia.

Tendo em conta a fisiopatologia, a dor pode ser dividida em dois tipos: dor nociceptiva e dor neuropática. Estes dois conceitos não correspondem a diagnósticos, mas antes a uma descrição clínica que se estabelece, aquando da satisfação de determinados critérios. (International Association for the Study of Pain, 2014)

Dada a dificuldade de diagnóstico de um fenómeno tão complexo como a dor, e atendendo a que muitas vezes os sintomas e sinais não são claros e até, confusos, alguns autores defendem que se deve falar em dor “predominantemente nociceptiva” ou “predominantemente neuropática”. Estes autores defendem que existe uma possível concomitância entre estes dois tipos de dor, pelo que a avaliação deve ser feita tendo em conta o padrão clínico apresentado pelo doente e o seu enquadramento na satisfação de critérios nociceptivos ou neuropáticos. (Schestatsky, 2008)

2.2. Mecanismos da Dor

2.2.1. Dor nociceptiva

A nociceção, ou percepção da dor, é processo neuronal de codificação de estímulos nocivos. Esta função do sistema nervoso, que resulta da ativação fisiológica de receptores, permite que, perante um estímulo potencialmente prejudicial, um organismo se adapte e sobreviva. (International Association for the Study of Pain, 2014)

Este mecanismo de defesa consiste em vias de transmissão, eléctricas e químicas, que permitem que um estímulo, originado nas terminações dos neurónios sensoriais periféricos, ou também denominados aferentes primários, alcance o cérebro, nomeadamente o córtex somatossensorial que o integra, através da propagação pela medula espinal e tronco cerebral. Este processo corresponde à via ascendente da nociceção e engloba os *inputs*

sensoriais periféricos (via fibras mielinizadas A δ e fibras C amielínicas) e todos os circuitos espinais do processamento de dor. (Cheng, 2010)

Temos ainda que considerar a via descendente, que compreende um efeito inibitório e de modulação sobre a dor. Esta via, em sentido contrário da ascendente, é uma via de transmissão essencialmente química que envolve substâncias como opióides endógenos, serotonina e noradrenalina. Inicia-se no cérebro e via núcleos do tronco cerebral sintetizadores dos neurotransmissores referidos (substância cinzenta periaqueductal, núcleo de *raphe magnus*, e *locus coeruleus*) propaga-se para as regiões distais, nomeadamente para o corno posterior da substância cinzenta da medula espinhal e compreende a ativação de receptores opióides pós e pré- sinápticos, no caso dos opióides endógenos, ou receptores adrenérgicos e serotoninérgicos, no caso da noradrenalina e serotonina. No caso específico da serotonina, esta é responsável pela ativação de receptores que podem ser de dois tipos: inibidores ou promotores do processamento da dor. (Cheng, 2010)

O glutamato, o mais abundante aminoácido excitatório do sistema nervoso central, é mediador da transmissão de grande parte dos estímulos dolorosos a nível do corno dorsal da medula espinhal, entre neurónios sensoriais aferentes primários e neurónios de segunda ordem. Através da ativação de receptores de vários tipos (N-metil-D-aspartato (NMDA), α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA, GluA) e recetores *kainate* (Gluk)), que desencadeiam vários processos intra e extracelulares, o glutamato promove a propagação dos estímulos nócicos pelos neurónios de segunda ordem até ao tálamo. Neuropeptídeos como a substância P (SP) e o peptídeo relacionado com o gene da calcitonina (*calcitonin gene-related peptide*, CGRP) estão também envolvidos nesta neurotransmissão, aumentando a sensibilidade de neurónios sensoriais de segunda ordem para estímulos dolorosos a nível da medula espinhal. (Cheng, 2010)

Para a modulação da nociceção, contribui ainda a ação inibitória de neurotransmissores como o ácido gama-aminobutírico (GABA) e glicina, libertados por interneurónios da substância gelatinosa, para além das vias descendentes antinociceptivas já referidas. (Cheng, 2010)

A liberação de neurotransmissores inibitórios (GABA), peptídeos opióides endógenos (endorfinas, encefalinas), noradrenalina e serotonina diminui a sensibilidade dos neurónios sensoriais de segunda ordem para os impulsos nócicos. Estes neuromoduladores fazem isso através da redução do influxo de cálcio nos terminais nervosos pré-sinápticos de neurónios

aferentes primários ou induzindo hiperpolarização nos terminais nervosos pós-sinápticos de neurónios aferentes secundários. (Babos *et al.*, 2013)

2.2.2. Dor neuropática

A neuropatia é uma alteração da função sensorial e/ou motora que resulta do dano nervoso provocado por processos físicos ou de toxicidade. Este fenómeno pode estar associado a quadros de dor intensa, ou a quadros de disfunção senso-motora que não reconhecidos pelos doentes como dor. No âmbito desta monografia, abordaremos apenas os quadros de dor neuropática. (Cleeland, Farrar, & Hausheer, 2010)

A dor neuropática envolve a ativação anormal da via nociceptiva, como resultado de uma lesão ou disfunção do sistema nervoso. (Schestatsky, 2008) A dor neuropática também classificada de patológica adquire carácter crónico, isto é, ela persiste independentemente da normalização após a lesão ou doença. Esta disfunção pode manifestar-se em alodinia, quando um estímulo não nódico é percebido como doloroso, ou em hiperalgesia, quando um estímulo nódico dá origem a uma resposta excessivamente dolorosa. Este processo, denominado de sensibilização central, ocorre ao nível da medula espinhal e envolve alterações ao nível da produção e secreção de neurotransmissores e alterações ao nível de vias de sinalização intracelular alterando a expressão dos receptores e originando modificações ao nível da interação celular. (Cleeland *et al.*, 2010)

2.2.3. Dor oncológica

Os tumores podem estar na origem do processo de sensibilização central e no aumento da transmissão nociceptiva da espinal medula. Isto ocorre quer pela libertação de mediadores neuroimunes, por células tumorais e do sistema imunitário, que interagem com receptores localizados nos terminais nociceptivos, resultando numa hiperexcitabilidade anormal, quer pelo comprometimento de nervos periféricos, aquando do crescimento da massa tumoral na proximidade destes e conseqüente indução de neuropatia. (Schmidt, Hamamoto, Simone, & Wilcox, 2010)

A dor em doentes oncológicos pode ainda resultar de tratamentos a que estes são submetidos, como procedimentos cirúrgicos, radioterapia e quimioterapia. (Cleeland *et al.*, 2010)

O conhecimento dos mecanismos da dor é essencial para o tratamento desta, nomeadamente a sua forma crónica. O tratamento da dor, nomeadamente a terapêutica farmacológica, baseia-se na atuação sobre estes mecanismos, de forma a proporcionar o

alívio da dor do doente. Estes mecanismos incluem: diferenciação neuronal de neurónios sensoriais A β (não responsivos primariamente a estímulos nódicos) por ativação de receptores Trk-A (*neurotrophic tyrosine kinase receptor type 1*) pré-sinápticos pelo NGF (*nerve growth factor*). Os neurónios A β passam a expressar SP e CGRP e BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*); na sequência de inflamação periférica ou lesão nervosa ocorre libertação de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α e IL-1 β) por astrócitos e microglia ativados, com consequente aumento da expressão de factores neurotróficos e quimiocinas promotoras da sensibilidade dolorosa; redução da inibição gabaérgica e glicinérgica por apoptose de interneurónios da SG; ativação de receptores NMDA em neurónios sensoriais de segunda ordem; défice das vias descendentes analgésicas endógenas. (Cheng, 2010)

3. Unidade da Dor

A Unidade da Dor do Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro (CHTMAD) localiza-se no primeiro piso do edifício do Centro Oncológico. Esta unidade é formada por uma equipa multidisciplinar de médicos, enfermeiros, psicólogos e nutricionistas, especializados no tratamento da dor crónica. Não fazendo o acompanhamento exclusivo de doentes oncológicos, estes representam, ainda assim, uma percentagem significativa dos doentes integrados nesta unidade. Os doentes em internamento são seguidos através de visitas regulares ao serviço clínico onde se encontram. Enquanto os doentes em regime de ambulatório são seguidos, mensalmente, na Consulta da Dor.

Aquando da realização do meu estágio em farmácia hospitalar no CHTMAD, tendo conhecimento do âmbito da minha monografia, a Dra. Almerinda, diretora técnica dos Serviços Farmacêuticos, disponibilizou-se a dar-me a conhecer o serviço de Oncologia e fazer o contacto para que me fosse permitido assistir a consultas da Unidade da Dor.

Dado o panorama atual do Sistema Nacional de Saúde, os profissionais de saúde encontram-se sobrecarregados e a abertura de concursos para entrada de novos profissionais de saúde está condicionada. Nos serviços farmacêuticos do CHTMAD não é diferente, pelo que a equipa da Unidade da Dor, atualmente, não integra nenhum farmacêutico. A necessidade disto acontecer é reconhecida tanto por médicos, como enfermeiros desta unidade, que vêm no farmacêutico um profissional de saúde que seria uma mais-valia neste contexto clínico. Ainda assim, aquando do surgimento de questões, os profissionais da Unidade da Dor recorrem a aconselhamento farmacêutico através de contacto com os Serviços

Farmacêuticos, ou recorrendo ao farmacêutico responsável pela Unidade de Preparação de Citostáticos, que se situa no mesmo edifício.

4. Avaliação da dor

Dada a complexidade do fenómeno da dor, um dos grandes desafios dos profissionais de saúde prende-se com a avaliação desta. A quantificação de um fenómeno subjetivo nem sempre é fácil, pelo que avaliação da intensidade da dor deve ser feita e registada de forma contínua e regular, como se de um sinal vital se tratasse. (Dgs, 2003)

No dia de Junho de 2003, aquando da comemoração do Dia Nacional da Luta Contra a Dor, a Direção Geral de Saúde (DGS) publicou uma circular normativa que institui a “Dor como 5º Sinal Vital”. Destinada a todos os serviços prestadores de cuidados, esta circular, tem como objectivo a avaliação e registo deste parâmetro como qualquer um dos outros sinais vitais. Desta forma, a dor passa a ser um parâmetro visível e menos passível de ser negligenciado quer pelos profissionais de saúde, quer pelos próprios doentes. (Dgs, 2003)

De uma forma geral, a avaliação da dor faz-se recorrendo ao uso de escalas. Estas podem ser escalas visuais analógicas, escalas numéricas, escalas qualitativas ou, ainda, escalas de faces. O uso destas escalas pode ser aplicado a doentes, com idade superior a três anos, que se apresentem conscientes e colaborantes. A sua escolha deve ser feita, por uma equipa multidisciplinar, com base nas características de cada doente, incluindo os aspectos cognitivos deste. Após a escolha da escala, esta deve ser mantida, isto é, o doente deverá ser posteriormente avaliado fazendo uso da mesma escala. A avaliação deve ser sistemática, pelo que o doente deve ser submetido a repetidas avaliações, sempre nas mesmas condições, em intervalos de tempo regulares. (Dgs, 2003)

O doente deve ser também inquirido sobre a localização, extensão e irradiação da dor. Qual o tipo desta (picada, queimadura) e a frequência com que os sintomas se manifestam. Os factores de agravamento e alívio da dor, devem ser conhecidos, devendo dar-se especial atenção à evolução clínica e historial de patologias relacionadas, ou não com a dor, e aos antecedentes medicamentosos e respetivos *outcomes*. O profissional de saúde deve ainda perceber que que forma o fenómeno da dor afecta o doente e interfere nas suas atividades de rotina.

No acompanhamento da Consulta da Dor, apercebi-me que a maior dificuldade dos médicos e enfermeiros prende-se, exatamente, com este passo. A avaliação da dor é complexa e,

muitas vezes, principalmente em idosos, é difícil fazer uma correta estimativa do grau de dor dos doentes. Estes têm dificuldade em entender as escalas que lhes são apresentadas e muitas vezes, apresentam quadros de depressão, quadros esses que se associam muitas vezes a um aumento da frequência e intensidade das queixas de dor.

5. Terapêutica farmacológica da dor

5.1. Escala analgésica

No ano de 1986, a Organização Mundial de Saúde (OMS), publicou as primeiras *guidelines* sobre o uso de analgésicos no tratamento da dor em doentes oncológicos. Esta primeira abordagem, de três níveis, deu origem ao instrumento padronizado mais usado a nível mundial quando se fala em terapêutica da dor, a Escala Analgésica. (Leung, 2012)

Cada degrau desta escada corresponde a um nível de intensidade de dor que o doente apresenta: dor leve, moderada ou intensa, ao qual se associa a terapêutica farmacológica mais indicada. (Sittl, 2005)

O primeiro degrau corresponde à terapêutica adequada ao tratamento da dor leve. Nesta é aconselhado o uso de analgésicos simples, de que é exemplo o paracetamol, e AINEs como o ibuprofeno, naproxeno e diclofenac. (Sittl, 2005)

Na dor moderada, o segundo degrau da escala, sugerem-se os opióides fracos isolados ou associados a analgésicos e anti-inflamatórios do primeiro degrau. As associações mais comuns são o paracetamol + tramadol ou paracetamol + codeína. (Sittl, 2005)

O último degrau refere os opióides fortes associados ou não a analgésicos e anti-inflamatórios, como indicados o controlo dor intensa. Dos opióides fortes mais utilizados constam a morfina, a buprenorfina e o fentanilo. (Sittl, 2005)

Cada degrau da Escada Analgésica pode, ainda, ser complementado com um ou mais adjuvantes, consoante estes se justifiquem. Estes adjuvantes podem ser corticosteróides, antidepressivos, anticonvulsiantes, bifosfonatos, anestésicos locais, entre outros. Não apresentando efeito analgésico eficaz quando utilizados isoladamente, a sua combinação com outros analgésicos pode permitir redução da dose de opióide necessária e contribuir efetivamente para um controlo adequado da dor. (Sittl, 2005)

Os bifosfonatos são importantes na metastização óssea. Enquanto os anticonvulsivos como pregabalina e gabapentina atuam bloqueando os canais de cálcio sensíveis à voltagem, inibindo a libertação de SP e CGRP por aferentes primários. (Sittl, 2005)

Estes adjuvantes, também designados de co-analgésicos na prática clínica, são especialmente importantes nos casos de dor de origem neuropática. Em doentes oncológicos, este tipo de dor não é devidamente controlada com o uso de opióides em 40 a 50% dos casos. (Ballantyne *et al.*, 2010)

Esta escala veio revolucionar a terapêutica da dor a nível global. Decorridos apenas dois anos da sua aplicação na clínica, esta escala foi validada como eficaz em 80-90% dos casos, nível de eficácia que se manteve ao longo dos anos. A sua facilidade de aplicação, após uma correta avaliação da intensidade da dor experienciada pelo doente, veio colmatar uma das maiores falhas existentes na clínica até ao seu surgimento: a pouca experiência dos profissionais de saúde na aplicação de fármacos opióides ao tratamento da dor. Esta escala, e a eficácia comprovada da sua aplicação no controlo da dor, vieram desmistificar o uso destas substâncias e mesmo legitimá-lo perante doentes, familiares e mesmo profissionais de saúde, diminuindo os medos de adição a elas associado. (Leung, 2012)

Uma das grandes limitações da Escala de Analgésica prende-se com a escolha do fármaco, dentro da classe, pelo profissional de saúde. Esta escolha deve ter em consideração o historial clínico e medicamentoso do doente, para que possíveis interações doente-fármaco e fármaco-fármaco possam ser conhecidas, e os seus riscos minimizados. (Leung, 2012) Se, na avaliação da dor, o papel do farmacêutico é limitado, na avaliação do perfil do doente e na escolha do fármaco mais eficaz e seguro, a sua ação pode ser determinante no sucesso da terapêutica.

Sempre que possível, a via oral deve ser a primeira escolha para a administração de fármacos. Em doentes oncológicos, isso nem sempre é possível: emese excessiva, disfagia, patologias do sistema digestivo e estados comatosos não permitem a administração oral de fármacos. Nestes casos, deve-se optar por uma via alternativa. A administração de fármacos por via subcutânea, transdérmica, rectal e transmucosa oral são comuns na prática clínica e a sua aplicação não se esgota no uso como via alternativa à via oral. Dados farmacocinéticos e experiência clínica referem vantagens do uso destas determinadas situações clínicas, nomeadamente na administração de opióides. (S Mercadante & Fulfarò, 1999)

Um exemplo é a administração de fentanilo transmucoso em dor disruptiva em doentes oncológicos a fazer terapêutica opióide de manutenção para a dor. (Emea, 2010)

5.1.1. Degrau 1 – Analgésicos simples e AINEs

Os fármacos do primeiro de degrau da escala analgésica têm um efeito tecto, isto é, quando a dose administrada é superior à recomendada, não se verifica uma maior analgesia, só um aumento dos efeitos secundários. No caso dos analgésicos simples, nomeadamente do paracetamol, a função hepática do doente deve ser avaliada antes e no decorrer do tratamento. Já os AINEs estão associados ao aumento do risco de hemorragias gastrointestinais, devido ao seu mecanismo de inibição da síntese das prostaglandinas. O comprometimento renal e, mais recentemente, cardiovascular também estão relacionados com esta classe de fármacos que, posto isto, só devem ser prescritos quando necessários, sempre de acordo com as recomendações do Resumo das Características do Medicamento (RCM), na menor dose e tempo possíveis.

5.1.2. Degrau 2 e 3 – Opióides

Os fármacos opióides são a base do tratamento da dor em doentes oncológicos. Estes aparecem no segundo e terceiro de grau da Escala Analgésica. A utilização em concomitância de mais do que um opióide não demonstrou aumento de efeito analgésico, pelo que deve ser evitada, salvo casos excepcionais. Um desses casos é o uso de morfina de libertação imediata, como dose de resgate, em doentes a serem tratados com outros opióides. Ao segundo e terceiro degraus da Escala Analgésica podemos ainda associar analgésicos do primeiro (paracetamol e AINEs), visto que o seu mecanismo de ação é diferente. Contudo devemos ter em atenção as doses.

O tramadol e a codeína são os primeiros analgésicos opióides a ser usados, em dor moderada, quando a terapêutica oral com analgésicos e AINEs deixa de ser eficaz no seu controlo. O tramadol apresenta uma potência duas vezes superior à codeína e efeitos adversos menores (obstipação e depressão respiratória) que outros opióides em doses equianalgésicas, pelo que continua a ser o mais utilizado. A associação do paracetamol com analgésicos opióides fracos mostrou-se benéfica tanto para a codeína, como para o tramadol.

No caso do segundo degrau, existem doentes a fazer tramadol + paracetamol, que tomam, em SOS, paracetamol. Os doentes devem ser informados que não devem fazer mais do que 4 g de paracetamol por dia, incluindo, a dose deste fármaco já administrada aquando da toma da associação. Muitos doentes não têm capacidade de, por si, fazer essa distinção, pelo que

ocorrem fenômenos de sobredosagem, de que podem resultar danos hepáticos, no caso do paracetamol. Pude constatar, aquando do acompanhamento da Consulta da Dor, que estes episódios são mais frequentes do que se imagina e que, por essa razão, exigem uma atenção especial por parte dos profissionais de saúde, tanto na sensibilização dos doentes, como dos seus cuidadores.

5.1.2.1. Titulação de opióides

A titulação deve ser feita sempre que se inicia o tratamento com um opióide ou sempre que se efetua a rotação para um opióide diferente. Ao contrário do que se pensa, a dose inicial de um opióide num doente nunca tratado com este tipo de fármacos, não se baseia na intensidade da dor por ele experienciada, mas sim na evidência de segurança de administração deste tipo de fármacos. A dose inicial calcula-se como dose equivalente a 30 mg de morfina de administração oral. E o fármaco deve ser escolhido com base na farmacocinética e farmacodinâmica deste, aliada ao perfil medicamentoso e fisiológico do doente. (Bruera & Paice, 2015)

Deve também ser considerada, aquando da titulação, a dose de resgate, isto é, a administração de um opióide de libertação rápida, normalmente a morfina, por via oral, aquando de dor forte ou insuportável episódica, não controlada com o esquema habitual. A dose de resgate é especialmente importante em doentes que têm dificuldade na adesão à terapêutica e é calculada como dose correspondente a 10% da dose diária de opióide. O número de vezes que a esta se recorre no espaço de 24h, até alívio da dor, tem que ser tido em consideração, isto é, a administração de três doses de resgate, significa que, ao doente, já foi administrada 30% da sua dose diária. Este procedimento é essencial para que se evitem fenômenos de sobredosagem e o conseqüente aumento de efeitos secundários. (Bruera & Paice, 2015)

5.1.2.2. Rotação de opióides

Nem todos os doentes respondem de mesma forma ao tratamento com um determinado opióide. Estima-se que cerca de 80% dos doentes a serem tratados com esta classe de fármacos, tenham que, pelo menos uma vez, trocar o opióide com que estão a ser tratados. Esta necessidade pode surgir pela ocorrência de efeitos adversos intoleráveis para o doente, ou quando a administração da dose máxima tolerável não produz o efeito de analgesia pretendido. Na rotação por efeitos adversos, mais importante que a escolha do novo fármaco que se vai administrar, é a identificação do fármaco que está na origem dos sintomas adversos. (Bruera & Paice, 2015)

A rotação inicia-se com a titulação do novo fármaco. Calculado, como vimos anteriormente, a partir da dose diária, equivalente em morfina oral, do fármaco que queremos substituir. Na prática clínica, recorre-se a tabelas de conversão que existem em diversos formatos e que cobrem a maioria dos fármacos e respectivas formulações. A rotação de opióides é geralmente um processo seguro e bem tolerado. Este facto deve-se ao desenvolvimento de tolerância cruzada entre agonistas opiáceos. Contudo, esta tolerância cruzada não é completa quando falamos de sedação e depressão respiratória (efeitos adversos comuns dos opióides) pelo que, aquando do cálculo da dose do novo fármaco, procede-se a uma redução desta entre 30 e 50%. (Bruera & Paice, 2015)

Devido a variações interpessoais, no que diz respeito à resposta ao tratamento com opióides, este processo deve ser acompanhado de perto pelos profissionais de saúde, principalmente, na fase inicial, até à otimização da dose do novo opióide. (Bruera & Paice, 2015)

5.1.2.3. Efeitos secundários dos opióides

O tratamento com opióides, independentemente da sua duração, é feito com base num equilíbrio positivo entre analgesia satisfatória e efeitos secundários. (Ballantyne *et al.*, 2010)

A ocorrência de efeitos adversos experienciados pelas pessoas a fazerem este tipo de medicação é comum, pelo que avaliação destes e sua resolução é essencial para a eficácia do tratamento. Entre os efeitos mais comuns estão a obstipação, as náuseas e os vômitos. De uma forma geral, desde o início dos tratamentos, as pessoas são medicadas de forma a prevenir e minimizar estes dois efeitos, o que nem sempre acontece, dada a variabilidade individual de resposta aos opióides. (Ballantyne *et al.*, 2010)

A obstipação afeta 90% dos doentes a serem tratados com opióides, é importante que o profissional de saúde alerte o doente para este facto e que o inicie no tratamento com laxantes, desde o início. (Bruera, E., & Portenoy, R. K., 2010) A toma destes deve ser diária e o doente sensibilizado a titular a sua administração até obter um normal funcionamento intestinal, o mais próximo com que tinha antes de iniciar o tratamento. Muitos doentes tendem a minimizar e até menosprezar a obstipação, associando-a à diminuição de mobilidade e mudanças na alimentação, frequentes em doentes oncológicos. Para além da terapêutica farmacológica, os hábitos alimentares, nomeadamente uma alimentação rica em fibras e a ingestão adequada de líquidos, devem ser encorajados. Bem como atividade física, adequada a cada caso. (Sittl, 2005)

As náuseas e vômitos são mais frequentes no início do tratamento com opióides. Sendo, muitas vezes a razão apontada para a descontinuação do tratamento. Em oncologia, os ciclos de quimioterapia (fármacos citostáticos) e radioterapia, bem como perturbações metabólicas, podem contribuir para a exacerbação destes sintomas. A sua resolução passa pela administração de um fármaco antiemético 20 minutos antes do opióide. Os antagonistas dos recetores da dopamina, metoclopramida ou o haloperidol, são os antieméticos de primeira linha, administrados três vezes por dia, nas dosagens de 10 e 0.5 mg, respectivamente. Em crianças é recomendada a administração de dimenidrinato, antagonista dos recetores H₁ da histamina. Este fármaco é também administrado em adultos, aditivamente à metoclopramida ou haloperidol, aquando da não resolução dos sintomas, na posologia de 100-200 mg, três vezes ao dia. Em casos mais graves, é recomendada a administração de ondansetron (4-8 mg), um antagonista dos receptores de serotonina três vezes ao dia ou uma toma única de dexametasona (4-8 mg), um corticosteróide, em adição ao tratamento de primeira linha. (Sittl, 2005)

No tratamento de náuseas e vômitos, a optimização da terapêutica passa pela combinação de fármacos anti-eméticos com diferentes mecanismos de ação. A sua administração deve ser profilática pois esta demonstra ser mais eficaz no controlo dos sintomas do que a sua administração como medicação de resgate. (Slatkin, 2006)

5.1.2.4. Novos fármacos: tapentadol

O tapentadol é uma molécula relativamente recente (aprovada pelo INFARMED em 2013), que começa a ser usada na clínica no tratamento de dor, nomeadamente, no tratamento da dor oncológica. Este analgésico forte combina o mecanismo de agonista opióide μ , com a inibição da recaptção da noradrenalina, o que lhe permite que tenha o efeito de analgesia, sem o desenvolvimento de tolerância como acontece com a maioria dos opióides clássicos. Apesar de os estudos ainda serem limitados, devido ao seu curto tempo de comercialização, este fármaco apresenta-se como promissor, principalmente em doentes nos quais as tentativas de rotação de opióides, normalmente eficazes, falham. (Sebastiano Mercadante et al., 2012)

6. Perspetivas futuras

6.1. Farmacogenética

A manutenção da dor crónica apresenta-se como um desafio para os profissionais de saúde. Quando falamos de doentes oncológicos, o desafio torna-se maior. Falamos de doentes que,

para além de toda a dimensão dolorosa que interfere com as suas rotinas diárias, apresentam co-morbilidades que implicam perfis medicamentosos complexos. Este facto não pode ser menosprezado aquando da escolha da medicação para tratar a dor, pelo que as interações medicamento-medicamento e doente-medicamento têm que ser tidas em consideração. (DeFeo, Sykora, Eley, & Vincent, 2014)

Cada pessoa possui um perfil próprio de enzimas do citocromo P450, sendo que estas variações interindividuais são a chave para percebemos melhor porque é que um fármaco atinge o objetivo terapêutico num indivíduo e não noutro, com a mesma patologia, ou ainda, o porquê de um determinado fármaco provoca uma reação adversa num indivíduo e não noutro, nas mesmas condições. A farmacogenética é uma área relativamente recente, mas tem sido determinante na explicação destes fenómenos. (DeFeo *et al.*, 2014)

As enzimas do citocromo P450 encontram-se em vários tecidos, nomeadamente no fígado, onde são responsáveis pela metabolização de grande parte dos fármacos e dos seus metabolitos. São conhecidos mais de 60 tipos de enzimas desta família, contudo sabe-se que apenas seis destas enzimas são responsáveis pela metabolização de quase 90% dos fármacos existentes no mercado. A abundância relativa das isoformas das enzimas não se encontra diretamente relacionada com a sua relevância na biotransformação de fármacos. As isoformas mais abundantes são a CYP3A4, a CYP2C9 e a CYP2C8. Se as duas primeiras se apresentam como determinantes no processo de metabolização, temos ainda que considerar outras isoenzimas, nomeadamente a CYP2D6, com uma representatividade menor em abundância, mas com papel fundamental na metabolização de fármacos. (DeFeo *et al.*, 2014)

Estas interações vão definir se o doente vai responder à terapêutica de forma positiva ou negativa. Na prática clínica estas induções e inibições do sistema enzimático CYP 450, já são conhecidas e aplicadas, por exemplo, na associação de dois ou mais fármacos de forma a atingir um objetivo terapêutico. Contudo, as variações interindividuais dos perfis enzimáticos e a existência de polimorfismos genéticos podem fazer com determinada associação provada benéfica num grupo de indivíduos, não o seja, ou seja mesmo prejudicial, noutro. (Samer *et al.*, 2013)

Os testes farmacogenéticos podem otimizar a terapêutica medicamentosa e melhorar o seu perfil de segurança, na medida em que analisam o genótipo do doente e conseguem identificar variações específicas no CYP450, que interferem com a forma como este vai responder a determinado fármaco ou associação. Desta forma, a terapêutica tornar-se-ia

custo-efetiva, ao mesmo tempo que se reduziriam o número de ocorrências de reações adversas a medicamentos (RAM). (DeFeo *et al.*, 2014)

O metabolismo de opióides, anticonvulsivantes, benzodiazepinas, relaxantes musculares, antidepressivos, neurolépticos, anti-hipertensores, anestésicos locais e anticoagulantes é influenciado por diferenças genéticas do CYP 450. Doentes oncológicos, em tratamento para dor crónica, apresentam muitas vezes quadros depressivos e de ansiedade entre outras comopatologias, que implicam, muitas vezes, a prescrição em concomitância de mais do que uma das classes anteriormente referidas. (Samer, Lorenzini, Rollason, Daali, & Desmeules, 2013)

É reconhecido que os mecanismos antinociceptivos endógenos podem estar deficientes em estados emocionais tais como depressão e ansiedade associados a outras formas crónicas de dor. (Bendtsen, & Jensen, 2006)

Ainda estamos longe de, aquando de uma consulta no médico, este conseguir aceder ao nosso genoma completo, contudo, já começam a surgir kits comerciais, que através de DNA obtido de uma amostra de sangue periférico, após amplificação por técnicas de PCR, conseguem identificar determinados genótipos e respetivas variações alélicas que codificam fenótipos (metabolizador lento de determinado fármaco, por exemplo). Os alvos destes testes são genes polimórficos de enzimas do CYP 450, nomeadamente CYP3A4, CYP2D6 e CYP2C19, envolvidos na metabolização de um elevado número de fármacos. (Samer, Lorenzini, Rollason, Daali, & Desmeules, 2013)

O Relatório final de análise da base de dados do Sistema Nacional de Farmacovigilância (SVIG) refere que entre 2009 e 2010 foram reportados às Unidades de Farmacovigilância e INFARMED 6622 casos de reacções adversas a medicamentos (RAM) em Portugal. Uma percentagem significativa dessas RAMs (3.88%) diz respeito à administração de analgésicos (opiáceos e não opiáceos), alguns deles usados no tratamento da dor em oncologia. Nesta lista, o tramadol e o paracetamol aparecerem destacados como fármacos que, quer em monoterapia, quer em associações disponibilizadas comercialmente, registam um número significativo de RAMs. (Cabrita & Soares, 2012)

As reacções adversas a medicamentos estão diretamente relacionadas com a genética, que condiciona como determinado organismo vai absorver, transportar, metabolizar e excretar determinado fármaco e os seus metabolitos. A farmacogenética é, desta forma, o estudo da variabilidade de resposta a fármacos que pode ser atribuída a factores genéticos. (Roses, 2001)

Atualmente a terapêutica medicamentosa ainda assenta no dogma *one suits all*, contudo, e cada vez mais, esta ideia está a mudar. Os custos que advêm da administração de fármacos não eficazes ou capazes de produzir reações adversas são elevados, pelo que surge a necessidade de procurar respostas, para que a terapêutica possa ser segura e custo-efetiva. Neste campo, que é responsabilidade do farmacêutico, a farmacogenética apresenta-se como uma solução promissora. (DeFeo *et al.*, 2014)

Todo o processo de resposta a um fármaco é influenciado por inúmeros fatores. Ainda assim, o conhecimento prévio do fenótipo do doente relativamente a determinadas enzimas envolvidas no metabolismo de fármacos é uma grande vantagem, na medida que o profissional de saúde consegue prever se a terapêutica vai ser segura e eficaz. Este estudo possibilita ainda um conhecimento mais aprofundado sobre a dose eficaz de determinado fármaco naquele doente, o que se pode traduzir num rácio custo/benefício mais baixo.

6.2. Canabinóides

Se o uso de opióides no tratamento da dor ainda levanta algumas questões e contrassensos por parte de doentes e familiares, devido ao medo de desenvolvimento de dependência. Quando falamos de substâncias cujo uso é, atualmente, proibido por lei no nosso país, sendo comumente associadas a “drogas recreativas”, estes receios aumentam. Como profissionais de saúde, é nosso dever participar na desmistificação destes medos e clarificar o papel que os canabinóides podem vir a ter na melhoria da qualidade de vida dos doentes oncológicos.

A planta da Cannabis e os princípios ativos dela extraídos têm, desde a antiguidade, sido aplicados no tratamento da dor. Em 1951, foram classificados como narcóticos, e o seu uso proibido, mesmo em aplicações médicas, devido ao seu poder farmacológico limitado e ao levantamento de questões de segurança. Ainda assim, o uso de canabinóides no tratamento da dor, nomeadamente, da dor oncológica continuou a ser discutido e investigado. Mais recentemente, e após a clarificação do seu mecanismo de ação, começaram a surgir as primeiras aprovações, por parte de alguns países, para o uso destes fármacos em determinadas situações clínicas. Um dos países pioneiros foram os Estados Unidos da América mas, cada vez mais, há uma tendência para a aceitação do uso de fármacos extraídos da planta Cannabis, mesmo na Europa. (National Cancer Institute, 2015)

Nos Estados Unidos da América, a Food and Drug Administration (FDA) não aprova o uso da planta de Cannabis ou canabinóides na terapêutica da dor. Estão regulamentados, sim, dois

canabinoídes, o dronabinol e a nabilona, no tratamento de náuseas e vômitos em doentes nos quais as terapêuticas *standart* não se demonstraram eficazes. (National Cancer Institute, 2015) No Canadá, em 2007, foi aprovado o uso de um *spray* bucal contendo tetrahydrocannabinol (TCH) e canabidiol, em proporções iguais, para alívio da dor em doença oncológica não passível de ser tratada. Para além do uso já regulamentado destas substâncias em alguns países, outros analgésicos canabinóides estão atualmente a ser alvo de estudos clínicos para avaliação da sua aplicação no tratamento da dor oncológica. No geral, têm-se mostrado bem tolerados pelos doentes e os efeitos adversos decorrentes destas terapêuticas, têm-se revelado aceitáveis. Pelo que a sua integração nas *guidelines* de tratamento, pode ser, nos próximos anos, uma realidade. (Russo, 2008)

Os canabinóides promovem analgesia por interação com dois tipos de receptores, os receptores canabinóides do tipo 1 (CB1) e 2 (CB2), localizados maioritariamente no sistema nervoso central e periférico, respetivamente. A ativação destes dois tipos de receptores conduz ao alívio da dor, por outro lado, a ativação do CB1 está associada efeitos adversos como sonolência e catalepsia. Posto isto, um fármaco canabinóide ideal para tratamento da dor, seria um agonista seletivo do CB2. Desta forma, obter-se-ia um efeito analgésico e minimizar-se-iam os efeitos secundários característicos destas substâncias. (Schmidt *et al.*, 2010)

A sua analgesia está provada em dor neuropática e, em modelos animais, apresentam propriedades anti-nociceptivas e anti-hiperanalgésicas. Os canabinóides interagem ainda com opióides, nomeadamente com a morfina, potenciando o seu efeito analgésico e reduzindo o fenómeno de tolerância. (Schmidt *et al.*, 2010)

Os CB2 encontram-se também em células do sistema imune, pelo que o seu papel a nível imunitário começa a ser estudado. (National Cancer Institute, 2015)

Ainda no âmbito da Oncologia, encontra-se a ser estudada uma possível atividade antitumoral por parte dos canabinóides, quer na inibição do crescimento, proliferação e metastização de tumores, quer na potenciação do efeito de determinados agentes quimioterápicos. Ainda na fase pré-clínica, um número significativo destes estudos tem demonstrado resultados promissores em modelos animais. O mesmo se passa para o possível uso destas substâncias, nomeadamente do THC, na estimulação do apetite. (National Cancer Institute, 2015)

7. Medidas complementares

Segundo o artigo 13º do Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos, o farmacêutico é um agente da saúde, pelo que o nosso papel não se esgota na aplicação de conhecimentos ligados a farmacologia. Devemos ter um papel ativo no que diz respeito à divulgação e promoção de hábitos que contribuam para a preservação e manutenção da saúde pública. (Ordem dos Farmacêuticos, 1998)

No caso dos doentes oncológicos, as medidas não farmacológicas desempenham um papel fundamental. Quando falamos de dor oncológica, o bem-estar físico e emocional do doente são determinantes para o sucesso da terapêutica, pelo que o tratamento da dor deve ser uma abordagem multidisciplinar em que se tem que ter em consideração aspetos adjacentes à dor. (Katz, 1998)

Atendendo a este facto, na Unidade da Dor do CHTMAD, os doentes contam com o apoio de nutricionistas e psicólogos que fazem o seu acompanhamento tendo em vista a melhoria da sua qualidade de vida.

7.1. Nutrição

Uma alimentação equilibrada e adequada a cada caso é importante, principalmente em doentes oncológicos, onde o estado de caquexia é frequente, atingindo 80 % destes doentes em fase terminal. (Gulletta, Norleena. Mazurakb, 2012) Neste campo o farmacêutico também pode ter um papel importante participando na escolha de soluções de nutrição entérica e parentérica quando a via oral está comprometida, ou na escolha de suplementos e indutores do apetite adequados ao estado nutricional do doente.

7.2. Terapias complementares

Apesar das terapias complementares ainda demonstrarem poucas evidências clínicas no controlo da dor, desempenham um papel importante na melhoria do bem-estar físico e psicológico dos doentes, facto que começa a ser reconhecido pelos profissionais de saúde e pelas próprias instituições. Da mesma forma, cada vez mais investigadores apostam nestas áreas e começam a surgir artigos que demonstram e clarificam o papel das terapias complementares em Oncologia. (Raphael *et al.*, 2010)

A profissão farmacêutica passa por um período em que nossa afirmação como profissionais de saúde de qualidade é fundamental, pelo que não nos podemos distanciar desta realidade e devemos ter conhecimentos suficientes para poder aconselhar o doente e responder às suas

questões, mesmo quando relacionadas com áreas não diretamente relacionadas com a nossa formação académica.

Na Unidade da Dor do CHTMAD a acupunctura é uma realidade. Este ramo da medicina tradicional chinesa foi aprovado pela OMS como tratamento complementar, no tratamento de dor crónica. Com evidências clínicas demonstradas, a acupunctura desencadeia a produção de opióides endógenos, potenciadores das vias descendentes antinociceptivas, ajudando no alívio da dor. Menos usados na prática clínica, a estimulação elétrica transcutânea e a estimulação vagal e do córtex motor, também se apresentam como alternativas no alívio da dor, através do mesmo mecanismo. (Cheng, 2010)

8. Conclusão

Como farmacêuticos, temos um papel importante quando se trata do tratamento da dor em doentes oncológicos, quer em ambiente hospitalar, quer em farmácia comunitária. Muitas vezes, o farmacêutico é o primeiro profissional da saúde a quem o doente manifesta as suas preocupações e queixas, aquando de uma visita à farmácia. Devemos sensibilizar os doentes para a problemática da dor, encaminhando-os para o médico, sempre que se justifique, desencorajando a automedicação. Fazendo uso dos nossos conhecimentos farmacológicos, devemos estar atentos às prescrições médicas e detectar irregularidades no que diz respeito a dosagens, frequências de administração e à administração em si. Dada a variedade de formulações, que hoje estão disponíveis, é da nossa responsabilidade educar o doente para o uso correto do medicamento que vamos dispensar. Em doentes oncológicos, geralmente polimedicados, o acompanhamento farmacoterapêutico é fundamental, nomeadamente na detecção de possíveis interações e efeitos adversos. O uso de opióides e benzodiazepinas é característico dos tratamentos em Oncologia, pelo que a dispensa destes medicamentos deve ser feita em segurança e de acordo com as disposições legais.

No hospital o farmacêutico fazendo parte uma equipa multidisciplinar deve fazer parte do processo de desenvolvimento de *guidelines* de tratamento e auxiliar, sempre que necessário, o médico prescritor na escolha do fármaco prescrito a determinado doente. A validação de prescrições também é da sua responsabilidade e este deve avaliar o medicamento, a dose, a forma farmacêutica, a frequência e os horários das tomas de acordo com as características do medicamento, objectivo terapêutico e situação clínica do doente. O farmacêutico deve ainda participar do processo de identificação e comunicação de RAMs no contexto clínico.

Desta forma, integrado numa equipa multidisciplinar, o farmacêutico desempenha um papel importante no tratamento de doentes oncológicos, nomeadamente no alívio da dor, contribuindo para a melhoria da qualidade de vida destes doentes.

9. Bibliografia

- Babos, M. B., Grady, B., Wisnoff, W., & Mcghee, C. (2013). Pathophysiology of pain. *Disease-a-Month* 59, 330–358.
- Ballantyne, J. C., Board, A., Cousins, M. J., Giamberardino, M. A., Mcgrath, P. a, Pain, P., ... Sommer, C. (2010). Opioids in Cancer Pain : New Considerations. *Pain*, XVIII(1), 1–6.
- Barroso, S. (2014). Cancro está a deixar de ser "incurável" para passar a "doença crónica". *Visão*. [Acedido a 2 de agosto de 2015]. Disponível na Internet: <http://visao.sapo.pt/cancro-esta-a-deixar-de-ser-incuravel-para-passar-a-doenca-cronica=f774425#ixzz3IG66aatD>
- Bendtsen, L., & Jensen, R. (2006). Tension-type headache: the most common, but also the most neglected, headache disorder. *Curr Opin Neurol* 19, 305–309.
- Bruera, E., & Paice, J. A. (2015). *Cancer Pain Management : Safe and Effective Use of Opioids*, 593–599.
- Bruera, E., & Portenoy, R. K. (2010). *Cancer Pain: Assessment and Managemen*. Cambridge University Press, 2ª edição.
- Cheng, H. T. (2010). Spinal cord mechanisms of chronic pain and clinical implications. *Current Pain and Headache Reports*, 14(3), 213–220. <http://doi.org/10.1007/s11916-010-0111-0>
- Cleeland, C. S., Farrar, J. T., & Hausheer, F. H. (2010). Assessment of cancer-related neuropathy and neuropathic pain. *The Oncologist*, 15 Suppl 2(suppl 2), 13–18. <http://doi.org/10.1634/theoncologist.2009-S501>
- Dgs. (2003). A Dor como 5o sinal vital. Registo sistemático da intensidade da Dor. Circular Normativa: Ministério Da Saúde, 1–4.
- Emea. (2010). Anexo I - Resumo das Características do Medicamento I, 1–29.
- Gulletta, Norleena. Mazurakb, V. (2012). NIH Public Access. *Curr Probl Cancer.*, 35(2), 1–28. <http://doi.org/10.1016/j.currprobcancer.2011.01.001.Nutritional>
- International Association for the Study of Pain (2012) Pain Terms. IASP Taxonomy. [Acedido a 16 de agosto de 2015]. Disponível na Internet: <http://www.iasp-pain.org/Taxonomy#Pain>

- Jost, L., & Roila, F. (2010). Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*, 21 Suppl 5(Supplement 5), v257–v260. <http://doi.org/10.1093/annonc/mdq224>
- Katz, W. A. (1998). The needs of a patient in pain. *Am JMed* 105(1B), 25–75.
- Leung, L. (2012). From ladder to platform: A new concept for pain management. *Journal of Primary Health Care*, 4(3), 254–258.
- Mercadante, S., & Fulfaro, F. (1999). Alternatives to oral opioids for cancer pain. *Oncology (Williston Park, N.Y.)*, 13(2), 215–220, 225; discussion 226–229.
- Mercadante, S., Porzio, G., Ferrera, P., Aielli, F., Adile, C., Ficarella, C., ... Casuccio, A. (2012). Tapentadol in cancer pain management: a prospective open-label study. *Current Medical Research and Opinion*, (OCTOBER 2012), 1–5. <http://doi.org/10.1185/03007995.2012.739151>
- Ordem dos Farmacêuticos. (1998). Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos, 1–9.
- Raphael, J., Hester, J., Ahmedzai, S., Barrie, J., Farquhar-Smith, P., Williams, J., et al. (2010). Palliative Care Section: Cancer Pain: Part 2: Physical, Interventional and Complimentary Therapies; Management in the Community; Acute, Treatment- Related and Complex Cancer Pain: Society Endorsed by the UK Association of Palliative Medicine and the Royal College of General Practitioners. *Pain Medicine* 11, 872–896.
- Roses, A. D. (2001). Pharmacogenetics. *Hum Mol Genet* 10, 2261–2267.
- Russo, E. B. (2008). Cannabinoids in the management of difficult to treat pain. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 4(1), 245–259.
- Schestatsky, P. (2008). Definition, Diagnosis and Treatment of Neuropathic Pain . *Rev HCPA*,28(3), 177–87.
- Schmidt, B. L., Hamamoto, D. T., Simone, D. a, & Wilcox, G. L. (2010). Mechanism of cancer pain. *Molecular Interventions*, 10(3), 164–178. <http://doi.org/10.1124/mi.10.3.7>
- Sittl, R. (2005). PAIN Management. Department of Anaesthesiology, Pain Therapy, University of Erlangen-Nuremberg.

Slatkin, N. (2006). Cannabinoids in the Treatment of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: Beyond Prevention of Acute Emesis. Chicago Supportive Oncology Conference, Chicago, Illinois. [Acedido a 15 de agosto de 2015]. Disponível na Internet: <http://www.oncologypractice.com/viewpdf.html?file=jso/journal/articles/0505s301>