

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALFENAS

CARLOS MARCELO DE BARROS

**AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DA VIA PERIDURAL NO TRATAMENTO DA DOR
ONCOLÓGICA DE DIFÍCIL CONTROLE EM PACIENTES COM NEOPLASIA
GASTROINTESTINAL AVANÇADA EM CUIDADO PALIATIVO**

Alfenas/MG

2023

CARLOS MARCELO DE BARROS

**AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DA VIA PERIDURAL NO TRATAMENTO DA DOR
ONCOLÓGICA DE DIFÍCIL CONTROLE EM PACIENTES COM NEOPLASIA
GASTROINTESTINAL AVANÇADA EM CUIDADO PALIATIVO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal de Alfenas.

Área de concentração: Ciências Farmacêuticas

Orientadora: Prof. Dra. Larissa Helena Lobo Torres Pacheco.

Coorientadora: Prof. Dra. Márcia Helena Miranda Cardoso Podestá.

Alfenas/MG

2023

Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal de Alfenas
Biblioteca Central

Barros, Carlos Marcelo de .

Avaliação da eficácia da via peridural no tratamento da dor oncológica de difícil controle em pacientes com neoplasia gastrointestinal avançada em cuidado paliativo. / Carlos Marcelo de Barros. - Alfenas, MG, 2023.

129 f. : il. -

Orientador(a): Larissa Helena Lobo Torres Pacheco.

Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal de Alfenas, Alfenas, MG, 2023.

Bibliografia.

1. Neoplasia. 2. Dor do câncer. 3. Cateteres. 4. Injeções peridurais. 5. Morfina. I. Pacheco, Larissa Helena Lobo Torres , orient. II. Título.

Ficha gerada automaticamente com dados fornecidos pelo autor.

CARLOS MARCELO DE BARROS

"AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DA VIA PERIDURAL NO TRATAMENTO DA DOR ONCOLÓGICA DE DIFÍCIL CONTROLE EM PACIENTES COM NEOPLASIA GASTROINTESTINAL AVANÇADA EM CUIDADO PALIATIVO"

A Banca examinadora abaixo-assinada aprova a Tese apresentada como parte dos requisitos para a obtenção do título de Doutor em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal de Alfenas. Área de concentração: Ciências Farmacêuticas.

Aprovado em: 12 de maio de 2023.

Profa. Dra. Larissa Helena Lobo Torres Pacheco
Instituição: Universidade Federal de Alfenas

Profa. Dra. Carla Speroni Ceron
Instituição: Universidade Federal de Ouro Preto

Profa. Dra. Isabelle Cristinne Pinto Costa
Instituição: Universidade Federal de Alfenas

Prof. Dr. Marcelo Lourenço da Silva
Instituição: Universidade Federal de Alfenas

Profa. Dra. Vanessa Bergamin Boralli Marques
Instituição: Universidade Federal de Alfenas



Documento assinado eletronicamente por **Larissa Helena Lobo Torres Pacheco, Professor do Magistério Superior**, em 12/05/2023, às 12:23, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Carla Speroni Ceron, Usuário Externo**, em 12/05/2023, às 13:47, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Marcelo Lourenço da Silva, Professor do Magistério Superior**, em 12/05/2023, às 15:15, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Isabelle Cristinne Pinto Costa, Professor do Magistério Superior**, em 12/05/2023, às 15:25, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Vanessa Bergamin Boralli Marques, Professor do Magistério Superior**, em 12/05/2023, às 16:17, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.unifal-mg.edu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0992642** e o código CRC **10E1D0BD**.

Dedico este trabalho a minha família.

AGRADECIMENTOS

À minha família por todo amor e dedicação.

À minha orientadora Profa. Dra. Larissa Helena Lobo Torres Pacheco e à minha coorientadora Profa. Dra. Márcia Helena Miranda Cardoso Podestá por toda paciência e ensinamentos neste tempo.

Às colaboradoras Dra. Rafaela Figueiredo Rodrigues, Ms. Carolina Aparecida de Faria Almeida, Dra. Marilene Alves Ângelo e Profa Dra. Liliana Batista Vieira por toda parceria para que esse trabalho fosse executado.

Aos colaboradores Prof. Dr. Denismar Alves Nogueira e Dra Natália Silva Martins Fonseca pela ajuda na parte estatística do trabalho.

Ao Sr. Jorge Rubén Podestá pela ajuda nos cálculos do EORTC QLQ-C30.

Às discentes da graduação: Lívia Del Bianco Maia, Ana Julia Longati, Joyce Isabel de Oliveira, Karla Nadir Gonçalves Carvalho, Micaelly Tauany Lourenço Gonçalves, Priscila Souza Cabral Tuci e Paloma Freitas dos Santos pela ajuda no acompanhamento dos pacientes.

Às enfermeiras Sâmea Pereira, Alice Barbosa e demais enfermeiros que auxiliaram na aplicação do cateter do grupo intervenção por toda dedicação neste trabalho.

A todos os profissionais da Santa Casa de Alfenas e aos médicos residentes que contribuíram para este trabalho.

Aos pacientes que aceitaram participar deste estudo.

À Santa Casa de Alfenas.

À Unifal e ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas.

O presente trabalho foi realizado com o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal e Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001, da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) e da Secretaria Estadual de Saúde de MG, Ministério da Saúde (PPSUS).

Todo mundo é capaz de dominar uma dor, exceto quem a sente.

(William Shakespeare, 1613)

RESUMO

A dor é o sintoma mais crítico que acompanha o câncer, contudo, o seu tratamento nem sempre é efetivo. Para tanto, o estudo teve como objetivo comparar a eficácia do tratamento oral com morfina e adjuvantes ao tratamento com morfina e ropivacaína epidural, no controle da dor oncológica em pacientes com neoplasia gastrointestinal em cuidados paliativos no Sistema Único de Saúde (SUS), cuja dor apresenta dificuldade de controle clínico. Realizou-se ensaio clínico randomizado com dois grupos: controle e intervenção. O grupo controle recebeu morfina e adjuvantes por via oral. O grupo intervenção recebeu morfina e ropivacaína por via peridural. Os pacientes foram avaliados em quatro fases utilizando diversas escalas para avaliar a eficácia e a adesão do tratamento. Os resultados demonstraram que o tratamento com morfina e ropivacaína epidural foi significativamente mais eficaz na manutenção do tratamento analgésico, levando a uma maior adesão ao tratamento, especialmente nas fases mais avançadas da doença. O grupo intervenção apresentou uma menor taxa de falha do tratamento e menor dor na Fase 2. No entanto, os pacientes deste grupo também apresentaram piora na situação clínico funcional em algumas fases do estudo. Com base nesses resultados, conclui-se que o tratamento da dor oncológica com morfina e ropivacaína por via epidural pode ser uma opção mais efetiva para pacientes com neoplasia gastrointestinal em cuidados paliativos no SUS.

Palavras-chave: Neoplasia, Dor do câncer, Cateteres, Injeções peridurais, Morfina, Ropivacaína.

ABSTRACT

Pain is the most critical symptom that accompanies cancer, however, its treatment is not always effective. Therefore, the study aimed to compare the efficacy of oral treatment with morphine and adjuvants to the treatment with morphine and epidural ropivacaine, in the control of cancer pain in patients with gastrointestinal cancer in palliative care in the Unified Health System (SUS), whose pain presents difficulties of clinical control. This was a randomized clinical trial with two groups: control and intervention. The control group received morphine and adjuvants orally. The intervention group received morphine and ropivacaine peridurally. Patients were evaluated in four phases using various scales to assess treatment efficacy and compliance. The results showed that treatment with epidural morphine and ropivacaine was significantly more effective in maintaining analgesic treatment, leading to greater treatment compliance, especially in the more advanced stages of the disease. The intervention group had a lower treatment failure rate and less pain in Phase 2. However, the patients in this group also had worsening functional clinical status in some phases of the study. Based on these results, it is concluded that treating cancer pain with epidural morphine and ropivacaine may be a more effective option for patients with gastrointestinal neoplasia in palliative care on the SUS.

Keywords: Neoplasia, Cancer pain, Catheters, Epidural injections, Morphine, Ropivacaine.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Escala Analgésica da Organização Mundial de Saúde (OMS).....	35
Figura 2 - Desenho experimental. Estudo clínico quantitativo, experimental e randomizado.....	56
Figura 3 - Cateter Epidural	59
Figura 4 - Imagens de raio-X em tempo real da punção e introdução do cateter.....	60
Figura 5 - Escala visual analógica (0-100 mm).....	64
Figura 6 - Fluxograma dos pacientes nas diferentes Fases do estudo..	72
Figura 7 - Associação entre grupo e motivo de saída do estudo.....	73
Figura 8 - Eficácia do tratamento nos grupos controle e intervenção.....	74
Figura 9 - Tempo de permanência no estudo (dias) para os grupos controle e intervenção.....	75
Figura 10 - Análise de sobrevida considerando saída do estudo e número de Fases participadas.....	76
Figura 11 - Intensidade da dor pela EVA que apresentaram diferenças estatísticas.....	77
Figura 12 - Variáveis KPS e PPS com diferença estatística no grupo intervenção.....	79
Figura 13 - Variáveis ESAS que apresentaram diferenças estatísticas...	82
Figura 14 - Variáveis EORTC QLQ-C30 relacionadas à escala funcional que apresentaram diferenças estatísticas.....	87
Figura 15 - Variáveis EORTC QLQ-C30 relacionadas à escala de sintomas que apresentaram diferenças estatísticas.....	88

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Mecanismos dos diversos tipos de dor.....	25
Quadro 2 - Influência das alterações fisiopatológicas em parâmetros farmacocinéticos em pacientes oncológicos com doença avançada.....	34
Quadro 3 - Comparação das complicações da administração peridural e intratecal de opioides para dor oncológica.....	43
Quadro 4 - Parâmetros do software.....	54
Quadro 5 - Dados clínicos dos pacientes.....	71

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Equianalgesia de fármacos opioides em diferentes vias de administração.....	40
Tabela 2 - Parâmetros utilizados para o cálculo do tamanho amostral.....	53
Tabela 3 - Caracterização sociodemográficos da população do estudo referente aos pacientes dos grupos controle (n = 15) e intervenção (n = 17).....	69
Tabela 4 - Eficácia do tratamento nos grupos controle e intervenção.....	74
Tabela 5 - Tempo de permanência no estudo (dias) para os grupos controle e intervenção.....	75
Tabela 6 - Intensidade da dor de acordo com EVA nos grupos controle ou intervenção nas diferentes Fases do estudo. Dados apresentados em Mediana/Média/DP (n).....	77
Tabela 7 - KPS, ECOG, PPS e PPI nos grupos controle ou intervenção nas diferentes fases do estudo. Dados apresentados em Mediana/Q1-Q3 (n). C: grupo controle. I: grupo intervenção.....	78
Tabela 8 - ESAS nos grupos controle ou intervenção nas diferentes fases do estudo. Dados apresentados em Mediana/Média/DP (n). C: grupo controle. I: grupo intervenção.....	80
Tabela 9 - EORTC QLQ-C30 nos grupos controle ou intervenção nas diferentes Fases do estudo. Dados apresentados em Mediana/Média/DP (n). C: grupo controle. I: grupo intervenção.....	84
Tabela 10 - Escores médios da dimensão da qualidade de vida para o EORTC QLQ-C30 na Fase basal e número (%) de participantes que relataram melhora, estabilidade ou piora da QV na Fase 1. C: grupo controle. I: grupo intervenção.....	90
Tabela 11 - Escores médios da dimensão da qualidade de vida para o EORTC QLQ-C30 na Fase basal e número (%) de participantes que relataram melhora, estabilidade ou piora da QV na Fase 2. C: grupo controle. I: grupo intervenção.....	91

Tabela 12 - Escores médios da dimensão da qualidade de vida para o EORTC QLQ-C30 na Fase basal e número (%) de participantes que relataram melhora, estabilidade ou piora da QV na Fase 3. C: grupo controle. I: grupo intervenção.....

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA -	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CFDV -	Cuidados de fim de vida
cm	Centímetro
ECOG -	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EORCT	<i>European Organization for Research and</i>
QLQ-C30	<i>Treatment of Cancer Quality of Life</i>
-	<i>Questionnaire “Core” 30</i>
ESAS -	<i>Edmonton Symptom Assessment Scale</i>
EVA -	Escala Visual Analógica
GABA -	Ácido gama-amino-butírico
h -	Hora
IASP -	Sociedade Internacional para Estudo da Dor
IDH -	Índice de Desenvolvimento Humano
IMC -	Índice de massa corpórea
INCA -	Instituto Nacional do Câncer
KPS -	<i>Karnofsky Performance Scale</i>
L1 -	Primeira Vértebra lombar
L2 -	Segunda vértebra lombar
L3 -	Terceira vértebra lombar
M3G -	Morfina-3-glicuronídeo
M6G -	Morfina-6-glicuronídeo
MCID -	diferença mínima clinicamente importante
mm -	Milímetro
OMS -	Organização Mundial de Saúde
PgP -	Glicoproteína P
PPI -	<i>Palliative Prognostic Index</i>
PPS -	<i>Palliative Performance Scale</i>
SUS -	Sistema Único de Saúde
T12 -	Décima segunda vértebra torácica
T5 -	Quinta vértebra torácica
T6 -	Sexta vértebra torácica

T8 - Oitava vértebra torácica
T9 Nona vértebra torácica

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	18
2	REFERENCIAL TEÓRICO.....	21
2.1	O CÂNCER E A DOR.....	21
2.2	EVOLUÇÃO DA DOR NA DOENÇA ONCOLÓGICA.....	24
2.3	CUIDADOS PALIATIVOS.....	25
2.4	ALTERAÇÕES FARMACOLÓGICAS EM PACIENTES COM DOENÇA AVANÇADA.....	34
2.5	TRATAMENTO CONVENCIONAL PARA DOR NO CÂNCER	35
2.5.1	Morfina.....	35
2.6	TRATAMENTO DA DOR REFRATÁRIA.....	38
2.6.1	Analgesia multimodal.....	38
2.6.2	Terapias intervencionistas.....	39
2.6.2.1	Administração de opioides por via peridural.....	39
2.6.2.2	Cateter peridural totalmente implantável.....	41
2.6.2.3	Bomba intratecal.....	45
2.7	ESCALAS DE DESEMPENHO E DE PROGNÓSTICO.....	45
2.7.1	EORTC QLQ-30.....	47
3	OBJETIVOS.....	50
3.1	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	50
4	METODOLOGIA.....	51
4.1	TIPO DE ESTUDO.....	51
4.2	POPULAÇÃO E CRITÉRIO DE SELEÇÃO, INCLUSÃO, NÃO INCLUSÃO E EXCLUSÃO.....	51

4.3	CÁLCULO DO TAMANHO AMOSTRAL.....	52
4.4	DESENHO EXPERIMENTAL.....	54
4.5	IMPLANTAÇÃO DO CATETER PERIDURAL.....	57
4.6	AVALIAÇÃO DO PACIENTE PÓS-IMPLANTAÇÃO DO CATETER...	61
4.7	TREINAMENTO DO PROFISSIONAL DE ENFERMAGEM PARA ADMINISTRAÇÃO DA MEDICAÇÃO NO GRUPO INTERVENÇÃO.	62
4.8	ADESÃO E A EFICÁCIA DO TRATAMENTO.....	63
4.9	COLETA DE DADOS.....	64
4.9.1	EVA.....	64
4.9.2	KPS, ECOG, PPS e PPI.....	64
4.9.3	ESAS.....	65
4.9.4	<i>EORTIC QLC-30</i>.....	65
4.10	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	67
5	RESULTADOS.....	69
5.1	ANÁLISE DOS DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS.....	69
5.2	ANÁLISE CLÍNICA DOS PACIENTES.....	70
5.3	ADESÃO E EFICÁCIA DO TRATAMENTO.....	73
5.4	ANÁLISE DOS QUESTIONÁRIOS.....	76
5.4.1	EVA.....	76
5.4.2	KPS, ECOG, PPS e PPI.....	77
5.4.3	ESAS.....	79
5.4.4	<i>EORTIC QLC-30</i>.....	83
6	DISCUSSÃO.....	93
7	LIMITAÇÕES DO ESTUDO.....	101

8	CONCLUSÃO.....	102
	REFERÊNCIAS.....	103
	ANEXOS.....	114

1 INTRODUÇÃO

Em 2020 mais de 19 milhões de casos de câncer foram diagnosticados no mundo, impactando em mais de 10 milhões de mortes, sendo que a previsão para 2025 é superior a 20 milhões. A dor é o sintoma mais crítico e marcante que acompanha o câncer, além de ser a principal razão de primeira consulta e descoberta de diagnóstico (BRAY *et al.*, 2018; SUNG *et al.*, 2021). A maioria dos pacientes com uma doença grave e/ou com risco de morte, desenvolve sintomas físicos e psicossociais. O tratamento adequado pode aliviar, ou mesmo eliminar, a maioria dos sintomas (dor, dispneia, náuseas/vômitos, fadiga, entre outros) que acompanha estes pacientes durante a evolução da doença (MEDINA; KHAWAND-AZOULAI, 2021).

Uma vez que o controle de sintomas é um indicador importante da qualidade de vida para os pacientes com doença avançada, o encaminhamento para cuidados paliativos em um estágio inicial de uma doença avançada, grave ou com risco de morte, pode reduzir a carga de sintomas dos pacientes e preparar os cuidadores e familiares ao longo da trajetória da doença. Portanto, com a evolução da doença, desde o seu diagnóstico, há a necessidade de cuidados paliativos oncológicos e tratamento efetivo da dor (BLINDERMAN; BILLINGS, 2015; CHAUDHRY *et al.*, 2013). Além disso, é necessária uma adequação da estrutura pelo Sistema Único de Saúde (SUS), com mais opções terapêuticas, visto que são estimados 704 mil casos novos de câncer no Brasil para cada ano do triênio 2023-2025, sendo que mais de 70% destes indivíduos terão dor durante o transcorrer da doença, principalmente nas fases mais avançadas (BHASKAR; SIMPSON, 2020; DE LEON-CASASOLA, 2004; LAU; FLAMER; MURPHY-KANE, 2020; SINDT; BROGAN, 2016; TAY; HO, 2009).

Atualmente o tratamento farmacológico é amplamente escalonado de acordo com a escada analgésica da Organização Mundial de Saúde (OMS), que recomenda o uso dos analgésicos por degraus, levando-se em consideração a intensidade dolorosa e a classe farmacológica dos analgésicos. As medicações inclusas na escada da OMS são em sua maioria disponibilizadas pelo SUS. Entretanto, em uma proporção importante dos pacientes, variando de 10 a 30%, o tratamento recomendado por via oral não é efetivo, principalmente em fases mais tardias da doença (BHASKAR; SIMPSON, 2020; DE LEON-CASASOLA, 2004; LAU; FLAMER; MURPHY-KANE, 2020; SINDT; BROGAN, 2016; TAY; HO, 2009). Além disso, altas doses de opioides desencadeiam substanciais eventos adversos sistêmicos como

constipação, náusea, depressão respiratória, dentre outros. Os efeitos adversos podem ser um limitante importante para o tratamento adequado da dor destes pacientes, com maior incidência de complicações relacionadas à evolução da doença, maior chance de internações hospitalares e maiores riscos para os pacientes já debilitados (MERCADANTE; SEBASTIANO, 2019; VENTAFRIDDA *et al.*, 1987).

Recentemente, um conjunto de técnicas conhecidas como procedimentos intervencionistas da dor, considerado por alguns autores como “quarto degrau” da escada analgésica, tem sido bastante utilizado na prática clínica, para estes pacientes cujo alívio da dor é insatisfatório. No entanto, este “quarto degrau” ainda não foi validado pela OMS. Esses procedimentos incluem tratamentos baseados em injeção, bloqueios nervosos, denervações e terapias implantáveis, como as terapias de infusão baseadas em cateteres e bombas de infusão, entre outras opções (BHASKAR; SIMPSON, 2020; DE LEON-CASASOLA, 2004; LAU; FLAMER; MURPHY-KANE, 2020; SINDT; BROGAN, 2016; TAY; HO, 2009).

É importante ressaltar que, a maioria das estratégias de intervenção é não destrutivas, embora alguns procedimentos possam ser neurolíticos, a maioria dos procedimentos utilizados envolve tecnologia sofisticada, como neuroestimulação e dispositivos implantados para infusão de medicamentos neuraxiais (BHASKAR; SIMPSON, 2020; DE LEON-CASASOLA, 2004; LAU; FLAMER; MURPHY-KANE, 2020; SINDT; BROGAN, 2016; TAY; HO, 2009).

A infusão contínua de medicamentos no espaço neuraxial, seja peridural ou intratecal, é uma opção importante para pacientes com câncer ou dor relacionada ao tratamento do câncer e que são refratários ou intolerantes à farmacoterapia sistêmica (AMAN *et al.*, 2021; CHERNY; CARVER; NEWTON, 2022). Considerando que aproximadamente de 10 a 30% dos pacientes com doença avançada não obtêm controle adequado da dor utilizando o terceiro degrau da escada analgésica da OMS, as técnicas intervencionistas surgem como uma opção terapêutica potencialmente mais eficaz em casos refratários (RANGEL; TELLES, 2012). No entanto, estes tratamentos ainda não estão amplamente disponíveis para a maioria dos pacientes devido aos altos custos e à escassez de profissionais capacitados para a sua aplicação, resultando na ineficácia do tratamento da dor em um número significativo de pacientes, especialmente no contexto do SUS (LAU; FLAMER; MURPHY-KANE, 2020; SINDT; BROGAN, 2016; WONG *et al.*, 2004).

Além disso, as evidências científicas que embasam essas abordagens são limitadas, especialmente na população com dor oncológica. Portanto, o objetivo deste estudo foi comparar a eficácia do tratamento oral com morfina e adjuvantes ao tratamento com morfina e ropivacaína epidural, no controle da dor oncológica em pacientes com neoplasia gastrointestinal em cuidados paliativos no Sistema Único de Saúde (SUS), cuja dor apresenta dificuldade de controle clínico.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 O CÂNCER E A DOR

As estimativas do Instituto Nacional do Câncer (INCA) são de 704 mil casos novos de câncer no Brasil para cada ano do triênio 2023-2025. Ao todo foram estimadas as ocorrências para 21 tipos de câncer mais incidentes no Brasil. Esses cânceres foram incluídos por serem um problema de saúde pública no país e com base nas estimativas mundiais (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (BRASIL), 2022).

O tumor maligno mais incidente no Brasil é o de pele não melanoma (31,3% do total de casos), seguido pelos de mama feminina (10,5%), próstata (10,2%), cólon e reto (6,5%), pulmão (4,6%) e estômago (3,1%). O câncer de fígado aparece entre os 10 mais incidentes na região Norte, estando relacionado às infecções hepáticas e doenças hepáticas crônicas. O câncer de pâncreas está entre os 10 mais incidentes na região Sul, sendo seus principais fatores de risco a obesidade e o tabagismo. Em homens, o câncer de próstata é predominante em todas as regiões, totalizando 72 mil casos novos estimados a cada ano do próximo triênio, atrás apenas do câncer de pele não melanoma. Nas regiões de maior Índice de Desenvolvimento Humano (IDH), os tumores malignos de cólon e reto ocupam a segunda ou a terceira posição, sendo que, nas de menor IDH, o câncer de estômago é o segundo ou o terceiro mais frequente entre a população masculina. Já nas mulheres, o câncer de mama é o mais incidente (depois do de pele não melanoma), com 74 mil casos novos previstos por ano até 2025. Em regiões mais desenvolvidas, o câncer colorretal ocupa a posição subsequente, enquanto em regiões com menor IDH, o câncer do colo do útero assume essa posição (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (BRASIL), 2022).

É importante destacar que o câncer provoca uma série de sintomas no indivíduo, sendo a dor oncológica considerada como um dos mais temidos. Segundo a Sociedade Internacional para Estudo da Dor (IASP), pode-se conceituar a dor como "uma experiência sensorial e emocional desagradável que é descrita em termos de lesões teciduais, reais ou potenciais. A dor é sempre subjetiva e cada indivíduo aprende a utilizar este termo a partir de suas

experiências traumáticas” (RAJA *et al.*, 2020). Os processos álgicos são resultantes do aspecto físico-químico do estímulo nocivo e da interação deste com as características do indivíduo como o humor, o significado simbólico atribuído à sensação e os aspectos socioculturais dos indivíduos. Há, nos pacientes com câncer, um claro processo de resignificação da experiência dolorosa, fato que decorre da percepção alterada de suas verdades devido à presença de uma doença ameaçadora da vida e da percepção consciente ou mesmo subliminar da terminalidade. A nocicepção como sintoma físico tem um papel impactante neste processo, pois gera a percepção dolorosa, que por sua vez gera a percepção do sofrimento agregado à psique humana (WILSON *et al.*, 2007a). A dor oncológica está, portanto, dimensionada em todos os aspectos do sofrimento (BUENO-GÓMEZ, 2017; FITCHETT *et al.*, 2015; GRECH; MARKS, 2017; STEINHAUSER *et al.*, 2017). A dor relacionada ao câncer apresenta diferentes etiologias e mecanismos, destacando-se:

- a) o envolvimento direto do tumor na ocorrência da dor, que nesse caso pode ser somática, visceral ou neuropática. Nessas situações a dor é particularmente grave, já que usualmente é devida à invasão pelo tumor de estruturas anatômicas dolorosas, e ocorre concomitante, em caráter misto, na maioria absoluta dos pacientes (CARACENI; PORTENOY, 1999; FALK; DICKENSON, 2014a; LEMA; FOLEY; HAUSHEER, 2010);
- b) os próprios procedimentos diagnósticos e terapêuticos típicos durante o tratamento do câncer podem colaborar para a ocorrência da dor - como as biópsias, as aspirações e a quimioterapia (PORTENOY; AHMED, 2018);
- c) os efeitos colaterais ou toxicidades relacionadas ao tratamento, como as dores relacionadas à quimioterapia - dor oral aguda secundária à mucosite e a neuropatia periférica, e à radioterapia - mielopatia, plexopatia braquial ou lombar e sensações de queimaduras na pele (BERGER *et al.*, 2020; HOPKINS; DUGGETT; FLATTERS, 2016; ILHAN *et al.*, 2017; ZIS *et al.*, 2017).

É oportuno mencionar que a dor decorrente do câncer é um sintoma complexo, que afeta a maioria dos aspectos da vida do paciente, incluindo o

funcionamento físico, o desempenho das atividades da vida diária, o estado psicológico e emocional e as interações sociais. A dor é comum em pacientes com câncer, principalmente no estágio avançado da doença, quando a prevalência é estimada em mais de 70%, contribuindo para a ausência de bem-estar físico e emocional. De acordo com a revisão sistemática mais abrangente, a prevalência de dor varia de 33% em pacientes após tratamento curativo, chegando a 59% em pacientes submetidos ao tratamento antineoplásico, e alcançando 64% em pacientes com doença metastática, avançada ou estágio final de vida. A dor tem alta prevalência no início da doença em tipos específicos de câncer, como pancreático (44%) e câncer de cabeça e pescoço (40%) (BURTON *et al.*, 2007; FALLON *et al.*, 2018; PORTENOY, 2011; VAN DEN BEUKEN-VAN EVERDINGEN, *et al.*, 2007).

Além disso, o impacto desse sintoma altamente prevalente é agravado pela subutilização comum de terapias medicamentosas disponíveis e eficazes. Uma revisão sistemática conduzida em 2022, abrangendo 66 estudos, observou que 40% dos pacientes corriam risco de sub tratamento, gerando profundo impacto adverso em indivíduos com câncer (ROBERTO *et al.*, 2022). Para mitigar esse impacto, todos os pacientes com câncer devem ser rotineiramente rastreados para dor e aqueles que relatam dor devem passar por avaliação mais abrangente e tratamento específico. Por ser uma população extremamente heterogênea, a avaliação da dor é uma tarefa complexa que começa com uma história completa da dor - suas consequências para o bem-estar físico, psicossocial e espiritual e para a qualidade de vida geral - e de tratamentos analgésicos anteriores e atuais. Para esclarecer a relação entre a dor e a malignidade subjacente, a história também deve obter detalhes sobre o estado atual do câncer e as terapias antineoplásicas em andamento e planejadas (CARACENI; SHKODRA, 2019).

Dados objetivos, muitas vezes, podem esclarecer a etiologia ou fisiopatologia da dor. O local doloroso deve ser examinado detalhadamente, e esses e outros achados físicos relevantes para o estado clínico do paciente (tanto em termos de câncer quanto de comorbidades médicas) devem ser registrados. Se indicado, exames laboratoriais e de imagem (radiográficos, ultrassonográficos, tomográficos e/ou ressonância) devem ser revistos ou

solicitados. No entanto, uma avaliação mais aprofundada pode não ser necessária se a dor for aguda e tiver uma causa imediata clara (pós-cirúrgica, por exemplo) (CARACENI; SHKODRA, 2019).

2.2 EVOLUÇÃO DA DOR NA DOENÇA ONCOLÓGICA

A dor é um sintoma complexo e perturbador para pacientes com câncer, apresentando componentes sensoriais e emocionais, tendo características multifacetadas que envolve todo o sistema nervoso. Os processos de dor geralmente começam na periferia, onde o dano tecidual ou nervoso surge como consequência de trauma, doença ou lesão, incluindo o crescimento de um tumor dentro do tecido ou nervos (FALK; DICKENSON, 2014a; LOESER; MELZACK, 1999).

Diferentes padrões de eventos elétricos e químicos então transferem as mensagens dolorosas por meio de nervos especializados até a medula espinhal, onde, após a integração das mensagens recebidas, a atividade passa para muitas partes do cérebro, através de uma série de caminhos cada vez mais complexos. Cada nível está sujeito ao aprimoramento à modulação (FALK; DICKENSON, 2014a; LOESER; MELZACK, 1999).

Em termos gerais, a dor pode ser dividida em dor inflamatória (também chamada dor nociceptiva), em que a dor surge de estímulos químicos ou naturais do tecido danificado (cirurgia, osteoartrite ou trauma) e dor neuropática, causada por ação, lesão ou doença do sistema somatossensorial. Nesta, a dor é predominantemente iniciada por alterações nos canais iônicos que produzem potencial de ação nos nervos. Destaca-se que a dor inflamatória é iniciada por mediadores químicos e a dor neuropática é iniciada por eventos elétricos alterados. O Quadro 1 lista os eventos que ocorrem nesses tipos de dor e os compara com a dor oncológica (FALK; DICKENSON, 2014a; LOESER; MELZACK, 1999).

Quadro 1 - Mecanismos dos diversos tipos de dor

(continua)

Dor Aguda	<ul style="list-style-type: none"> - Ativação de nociceptores por estímulos mecânicos e térmicos. - Nenhum dano tecidual ou nervoso a longo prazo. - Cicatrização normal. - Transmissão normal para a medula espinhal e cérebro. - Ativação de áreas sensoriais do cérebro.
Dor Neuropática	<ul style="list-style-type: none"> - Danos ou lesões nas fibras sensoriais ou neurônios. - Desnervação da medula espinhal da periferia. - Função de canal iônico alterada. - Ganho e perda da função somatossensorial. - Aumento da liberação compensatória do transmissor espinhal. - Indução de sensibilização central e <i>windup</i>. - Transmissão aumentada para áreas cerebrais sensoriais e afetivas. - Perda da inibição descendente; ganho de facilitação. - Dor contínua e evocada. - Comorbidades
Dor Inflamatória.	<ul style="list-style-type: none"> - Ativação química de nociceptores por mediadores. - Mediadores produzidos por tecidos danificados e células imunes. - Aumento dos níveis de citocinas e fatores de crescimento. - Eventos vasculares alterados. - Ganho de função somatossensorial. - Sensibilização periférica. - Entradas aprimoradas na medula espinhal. - Indução de sensibilização central e <i>windup</i>. - Transmissão aumentada para áreas cerebrais sensoriais e afetivas. - Alterações na inibição descendente; ganho de facilitação. - Dor contínua e evocada

Quadro 1 - Mecanismos dos diversos tipos de dor

(conclusão)

Dor Oncológica	<ul style="list-style-type: none"> - Ativação química de nociceptores por mediadores. - Mediadores produzidos por tecidos danificados e células imunes. - Aumento dos níveis de citocinas e fatores de crescimento, com aumento da inervação tecidual. - Decomposição do osso. - Eventos vasculares alterados. - Ganho de função somatossensorial. - Sensibilização periférica. - Distensão e desnervação de fibras sensoriais ou neurônios. - Compressão e invasão de nervos por células tumorais. - Função de canal iônico alterada. - Entradas aprimoradas na medula espinhal. - Indução de sensibilização central e aumento da transmissão para áreas cerebrais sensoriais e afetivas. - Ganho de facilitação descendente. - Dor contínua e evocada.
-------------------	--

Fonte: BASBAUM *et al.*, 2009; DICKENSON; MATTHEWS; SUZUKI, 2002; FALK; DICKENSON, 2014a; HARVEY; DICKENSON, 2008; LOESER; MELZACK, 1999; SABINO; MANTYH, 2005; TRACEY; MANTYH, 2007

É importante ressaltar que a dor induzida pelo câncer pode envolver mecanismos inflamatórios e neuropáticos, porque a expansão do tumor induz dano tecidual e liberação de vários mediadores inflamatórios. Além disso, o câncer também pode comprimir, crescer dentro de um nervo sensorial ou desnervar o tecido-alvo, causando alterações neuropáticas. A dor oncológica pode ser considerada um tipo de dor mista, mas cada vez mais evidências sugerem características únicas adicionais indicando que ela deve ser considerada como um estado de dor separado dos demais já conhecidos (BASBAUM *et al.*, 2009; DICKENSON; SUZUKI, 2002; FALK; DICKENSON, 2014a; HARVEY; DICKENSON, 2008; LOESER; MELZACK, 1999; SABINO; MANTYH, 2005; TRACEY; MANTYH, 2007).

A dor no câncer geralmente é crônica, que frequentemente é caracterizada por um início mal definido e um curso prolongado e flutuante. Comportamentos de dor evidente e atividade simpática geralmente estão ausentes, mas sinais vegetativos, incluindo lassidão, distúrbios do sono e anorexia, podem estar presentes. Pode ocorrer também humor deprimido. O paciente geralmente não parece estar com dor, e a única maneira definitiva de determinar sua presença é obtendo um relato verbal do paciente (ZIELIŃSKA *et al.*, 2021). A maioria dos pacientes com dor oncológica crônica também apresenta crises periódicas de dor aguda, muitas vezes referidos como "dor irruptiva". As consequências adversas associadas a essas dores

transitórias justificam sua avaliação e manejo separados, como parte do plano de tratamento analgésico (DAVIES, 2014).

Com base na avaliação inicial, é possível fazer inferências sobre os tipos de processos fisiopatológicos que podem estar sustentando a dor crônica no câncer. Embora a ampla categorização dos mecanismos da dor simplifique a biologia tipicamente complexa e não possa ser verificada objetivamente em nenhum caso, ela é amplamente empregada devido à extensa experiência demonstrando valor para a tomada de decisões clínicas. Como tal, a dor nociceptiva está relacionada à lesão tecidual em curso, que presumivelmente ativa os sistemas somatossensoriais que alertam o organismo para eventos nocivos (o sistema nociceptivo) e, finalmente, levam à percepção da dor. A inflamação está comumente presente quando ocorre lesão tecidual, sendo que algumas classificações usam o termo "dor inflamatória" em vez de dor nociceptiva. Outras classificações sugerem que a dor inflamatória é um subtipo de dor nociceptiva, caracterizada pela ativação do sistema nociceptivo pela inflamação dos tecidos periféricos (BASBAUM *et al.*, 2009; DICKENSON; SUZUKI, 2002; FALK; DICKENSON, 2014a; HARVEY; DICKENSON, 2008; LOESER; MELZACK, 1999; SABINO; MANTYH, 2005; TRACEY; MANTYH, 2007).

Independentemente de o rótulo inflamatório ser usado ou não, as dores nociceptivas podem ser divididas entre aquelas que são sustentadas por lesão de tecidos somáticos e aquelas que são sustentadas por lesão de tecidos viscerais. A dor nociceptiva somática envolve lesão de estruturas somáticas, como ossos, articulações ou músculos, sendo frequentemente descrita pelos pacientes como "dolorido", "esfaqueamento", "latejante" ou "semelhante à pressão". A dor nociceptiva visceral envolve lesão de vísceras, sendo geralmente caracterizada como "roer" ou "cólica" quando surge da obstrução de uma víscera oca (por exemplo, o lúmen do intestino) e como "dor" ou "esfaqueamento" quando surge de outras estruturas viscerais, como cápsulas de órgãos, miocárdio ou pleura (BASBAUM *et al.*, 2009; DICKENSON; MATTHEWS; SUZUKI, 2002; FALK; DICKENSON, 2014a; HARVEY; DICKENSON, 2008; LOESER, MELZACK, 1999; SABINO; MANTYH, 2005; TRACEY; MANTYH, 2007).

A dor é definida como neuropática se a avaliação identificar uma lesão neurológica e a apresentação sugerir que a dor é sustentada por processamento somatossensorial anormal no sistema nervoso periférico ou central. Mecanismos neuropáticos estão envolvidos em aproximadamente 40% das síndromes dolorosas

do câncer e podem ser causados pela doença ou por seu tratamento. A dor neuropática é referida por descritores como "queimação", "elétrico" ou "semelhante a choque". Essas queixas, coletivamente denominadas disestesias, podem não estar presentes, entretanto, e alguns pacientes com lesão nervosa descreverão a dor como "dolorosa" ou "pulsante". Achados anormais no exame sensorial da região dolorosa também podem sugerir mecanismo neuropático. Essas anormalidades podem incluir hipoestesia (dormência ou diminuição da sensação), parestesia (sensações anormais não dolorosas, como formigamento, frio ou coceira), hiperalgesia (aumento da percepção de estímulos dolorosos), hiperpatia (resposta exagerada à dor) ou alodinia (dor induzida por estímulos geralmente não dolorosos, como um toque leve ou ar frio) (SCHOLZ *et al.*, 2019).

A dor nociplástica é distinta da dor neuropática, mas também se presume que resulte de processos aberrantes no sistema nervoso. Este tipo de dor não é explicado por lesão neural, no entanto, acredita-se que seja o resultado de uma transmissão sensorial aumentada do sistema nervoso central ou modulação alterada da dor central, levando à sensibilização central ou "hipersensibilidade" no sistema nociceptivo (NIJS *et al.*, 2021). Entretanto não há estudos de dor nociplástica relacionada ao câncer e a extensão em que essa categoria de mecanismos está envolvida nas síndromes de dor oncológica é desconhecida.

Em relação à dor psicogênica, este é um termo usado para descrever a dor que se acredita ser sustentada predominantemente por fatores psicológicos. Não se refere à observação comum de que a dor sentida por alguns pacientes é amplificada ou exacerbada por fatores psicológicos, ou o achado de alto sofrimento relacionado à dor ou doença psiquiátrica comórbida. Em vez disso, a dor psicogênica implica que a dor é mais bem compreendida como resultado de processos psicológicos. Esta classificação parece ser rara na população com câncer. O rótulo não deve ser aplicado a menos que a avaliação revele evidências de psicopatologia que se acredita estar especificamente relacionada à experiência da dor (ZIELIŃSKA *et al.*, 2021).

2.3 CUIDADOS PALIATIVOS

A Associação Internacional de Cuidados Paliativos e Hospitais (IAHPC) define os cuidados paliativos como cuidados holísticos e ativos a indivíduos de todas as idades, com problemas de saúde em fase avançada, ocasionados por doenças graves, especialmente aquelas no final da vida, concentrando-se no alívio do sofrimento e tendo como objetivo a melhora da qualidade de vida dos pacientes, suas famílias e seus cuidadores (RADBRUCH *et al.*, 2020). Os cuidados paliativos buscam a humanização da relação equipe de saúde-paciente-família, proporcionando uma resposta mais adequada para as pessoas diagnosticadas com doenças em fase final de vida. Além disso, destaca-se que a medicina paliativa vem buscando o seu espaço, para que além dos pacientes com possibilidade de cura sejam atendidos também aqueles em que a morte é inevitável (HERMES; LAMARCA, 2013).

A dor ou mal-estar de uma pessoa, sua imagem corporal, o significado que ela tem de sua doença, seus desejos, seus relacionamentos e seus valores ou crenças espirituais, contribuem para sua experiência de doença e sofrimento (WILSON *et al.*, 2007b). No entanto, uma definição clínica precisa do sofrimento não está disponível, porque a dor total é construída de maneira altamente individual (STEINHAUSER, 2000). Para abordar a complexidade do sofrimento, Cicely Saunders, fundadora dos cuidados paliativos modernos, observou que a dor do câncer inclui aspectos não apenas físicos, mas também sofrimento emocional e mental, problemas sociais e necessidade espiritual de segurança e significado. Assim, o conceito de "dor total", que fornece uma estrutura definidora para a avaliação do paciente em cuidados paliativos, refere-se aos complexos mecanismos e manifestações do sofrimento, incluindo seus componentes físicos, emocionais, socioeconômicos e espirituais (LOESER; COUSINS, 1990).

Dada a diversidade da experiência individual de sofrimento, as necessidades específicas de cuidados paliativos e os objetivos de cada paciente como indivíduo próprio, a comunicação aberta e regular com o paciente e seus entes queridos é essencial para obter uma avaliação e palição adequadas dos sintomas. Eles podem ter graves problemas emocionais, espirituais e, às vezes, financeiros. Dificuldade financeira entre pacientes com câncer é um dos tipos mais comuns de sofrimento e muitas vezes não é avaliada. Informações sobre descobertas, medicamentos e

mudanças esperadas podem precisar ser repetidas várias vezes pelos profissionais de saúde.

Por conseguinte, comunicar más notícias pode ser difícil para os médicos, que podem ter a percepção de que revelar informações prognósticas resultará em depressão, perda de esperança e até diminuição da sobrevida, o que é infundado. Os pacientes que tiveram discussões sobre o fim da vida não apresentam taxas mais altas de depressão, perda de esperança ou diminuição da sobrevida. A comunicação aberta, honesta e empática é fundamental para fornecer cuidados paliativos, e foram desenvolvidas diretrizes para auxiliar os médicos nessa tarefa. Tais esforços resultam em uma melhor compreensão do paciente e uma estimativa mais realista de sobrevivência, permitindo que os pacientes escolham cuidados de fim de vida consistentes com seus próprios desejos e preferências. Conferências com familiares ou entes queridos podem facilitar a comunicação entre os pacientes e seus cuidadores familiares (SEDHOM *et al.*, 2021).

Cabe ainda destacar a importância do trabalho multiprofissional, que deve estar presente durante os cuidados paliativos. Como a proposta é cuidar do indivíduo em todos os aspectos, a pessoa em fase final de vida deve ser assistida em sua totalidade, o que requer a união de conhecimentos, a divisão de responsabilidades e a resolução das demandas em conjunto (HERMES; LAMARCA, 2013). Preferências sobre aspectos essenciais dos cuidados paliativos, como extensão e momento da revelação do prognóstico; fornecimento de recomendações e grau de participação na tomada de decisões médicas; preferências do paciente com câncer por qualidade *versus* duração da vida; e a localização dos cuidados paliativos ou local da morte variam entre os indivíduos e podem evoluir ao longo do tempo, ressaltando a necessidade de que a avaliação paliativa seja rotineiramente abordada ao longo do tempo (MANDELBLATT *et al.*, 2012).

Como pacientes gravemente doentes geralmente apresentam sintomas múltiplos e podem estar fatigados ou angustiados, a avaliação dos sintomas deve ser simplificada. A melhora dos processos dolorosos e a evolução clínica dos pacientes podem ser acompanhadas por meio de diferentes escalas de desempenho ou de capacidade funcional. Tais ferramentas são fundamentais na abordagem do paciente paliativo, pois permitem definir as condutas a serem tomadas e avaliar a eficiência das intervenções até então tomadas. A capacidade de estimar a sobrevida em pacientes

em fase final de vida é um dos pilares para a tomada de decisões pela equipe de cuidados paliativos. Apesar disso, as pesquisas indicam que esse julgamento, em muitos casos, é inexato e superestimado (GLARE, 2003).

A classificação de importância de sintomas comuns e necessidades de cuidados também difere entre pacientes e seus cuidadores (SNYDER *et al.*, 2007). Em um estudo, pacientes com câncer de pulmão inoperável relataram uma série de problemas angustiantes que não foram incluídos em questionários abrangentes de sintomas clínicos ou de pesquisa (TISHELMAN *et al.*, 2010). Em outro, os pacientes diferiam substancialmente de seus médicos em relação a fatores e prioridades que impactavam as decisões de tratamento para sua malignidade (SILVESTRI *et al.*, 2003). Além disso, ao contrário das classificações de metas, que permanecem relativamente estáveis, a importância dada pelo paciente aos sintomas mais onerosos muda com o tempo, ressaltando assim a importância de reavaliações planejadas (dos sintomas e objetivos) e de obter a classificação do próprio paciente para que os médicos determinem e abordem com precisão a "dor total" (SANDERS *et al.*, 2020).

O interessante na evolução de pacientes com doença ameaçadora da vida, em qualquer fase de sua evolução, é que a presença de um sintoma aparentemente universalmente indesejável, como a dor, está sujeita à interpretação individual e às variações nas preferências de tratamento, sendo uma necessidade premente e permanente que, a equipe de cuidados paliativos, deve adaptar continuamente seu modelo de atendimento às necessidades e valores específicos de cada paciente (BARAZZETTI *et al.*, 2010). Portanto, o bem-estar do paciente com doença oncológica em estágio inicial ou avançado não se baseia somente no alívio da dor. Há uma complexidade de outros sintomas que devem ser avaliados e tratados com igual importância. Entretanto, a avaliação e o tratamento destes sintomas podem ser complicados por vários fatores. A desnutrição, albumina sérica baixa e diminuição da função renal podem afetar a farmacocinética dos medicamentos usados para controle dos sintomas. Além disso, os pacientes gravemente doentes, frequentemente mais frágeis, ou pacientes psiquiátricos toleram doses mais baixas de fármacos (BRUERA; NEUMANN, 1998).

O comprometimento cognitivo e o uso de opioides e outros fármacos psicoativos aumentam o risco de *delirium* ou sedação. Pacientes com envolvimento cerebral metastático podem ter limiares convulsivos mais baixos, o que influencia a escolha

dos medicamentos. Os pacientes podem já estar em uso de vários medicamentos ou terapia opioide de longo prazo, e a adição de mais medicamentos pode resultar em interações medicamentosas e efeitos adversos. As dificuldades de acesso aos serviços de cuidados paliativos se tornam barreiras adicionais que podem limitar o acesso a esses serviços. Os limitantes incluem determinantes geográficos, socioeconômicos e culturais (KELLEY; MORRISON, 2015).

Os cuidados clínicos adequados podem aliviar a dor e o sofrimento de muitos pacientes durante o tratamento oncológico ou no final da vida, sendo que as intervenções mais usuais envolvem altas doses de analgésicos e sedativos, medicamentos associados à efeitos adversos graves (FALK; DICKENSON, 2014b). Os opioides têm sido usados há décadas para o alívio da dor, principalmente em pacientes com doença avançada e ameaçadora da vida. No entanto, muitos dos sintomas, além da dor, que pioram a qualidade de vida de pacientes com doença oncológica avançada, podem estar relacionados ao uso de opioides.

Em um estudo prospectivo conduzido em pacientes portadores de dor oncológica crônica avançada, que fizeram uso diário de morfina por pelo menos quatro semanas, pode-se observar que o relato de xerostomia foi o sintoma mais comum (95%). A sedação e a constipação também foram frequentes (88%), relatadas como moderadas ou severas em alguns momentos. Menos da metade dos pacientes se queixaram de náuseas. A mioclonia era comum (83%), mas geralmente suave e não persistente (GLARE, 2006). Nesse estudo, a dose diária total de morfina teve pouco impacto sobre os padrões dos efeitos adverso. No entanto, a constipação, a disforia, a mioclonia, a náusea e a sedação se agravaram após o aumento da dose (GLARE, 2006). É importante destacar que em muitas situações, apesar do esgotamento do arsenal farmacológico, não se obtém resultado satisfatório na redução da dor.

A fadiga (astenia, fraqueza) é um sintoma comum em cuidados paliativos, muitas vezes com múltiplas causas contribuintes, embora possa ser subdiagnosticada e subtratada. A causa da fadiga em pacientes em cuidados paliativos é tipicamente multifatorial. A revisão de todos os medicamentos (prescritos e de venda livre, incluindo terapias complementares/alternativas) é importante e pode identificar efeitos adversos ou interações medicamentosas que contribuem para a fadiga. O controle da fadiga inclui tratamento agressivo de causas reversíveis, como o uso de

medicamentos como opioides. Contudo, se uma causa específica não puder ser identificada, o manejo sintomático é apropriado (FITZCHARLES *et al.*, 2021).

A anemia é um contribuinte particularmente importante em pacientes submetidos a tratamento de câncer, mas pode não ser um fator importante no final da vida, quando outros fatores contribuintes, como sintomas psicológicos, incluindo ansiedade e depressão, bem como dor, caquexia, efeitos colaterais de medicamentos, inatividade física e infecção podem desempenhar um papel maior (FITZCHARLES *et al.*, 2021).

Náusea e vômito também estão entre os sintomas gastrointestinais mais comuns em pacientes em cuidados paliativos e podem ocorrer devido à eventos adversos de medicamentos, como os opioides (WIFFEN; DERRY; MOORE, 2014). A constipação, outro efeito adverso comum dos opioides, tem como fatores de risco doença avançada, idade avançada, hipotireoidismo, diminuição da atividade física, dieta pobre em fibras, depressão e comprometimento cognitivo. O tratamento da constipação inclui a abordagem de fatores não farmacológicos potencialmente reversíveis, interrupção de medicamentos constipantes não essenciais e intervenções farmacológicas (terapia laxativa) (ERICHSEN *et al.*, 2015).

A xerostomia, sensação de boca seca, é um sintoma comum que afeta pacientes oncológicos. A boca seca pode alterar o paladar e dificultar a alimentação, além de aumentar o risco de cárie e infecções fúngicas secundárias. As causas incluem radioterapia, quimioterapia, cirurgia (particularmente para câncer de cabeça e pescoço), e medicamentos como os opioides (MERCADANTE *et al.*, 2021).

A perturbação do sono é um sintoma comum e angustiante para pacientes gravemente enfermos. Além de afetar adversamente a qualidade de vida, a insônia pode aumentar a intensidade e a consciência de outros sintomas, como dor, ansiedade ou *delirium*. A *Edmonton Symptom Assessment System* (ESAS, com pontuação ≥ 4) tem boa sensibilidade para rastrear distúrbios do sono, que frequentemente coexistem com outros sintomas, como dor e depressão. O manejo inicial inclui o tratamento da dor e outros sintomas, bem como a limitação ou dosagem oportuna de medicamentos estimulantes, incluindo esteroides ou psicoestimulantes (YENNURAJALINGAM *et al.*, 2015).

O *delirium* é comum em pacientes gravemente enfermos, podendo resultar em sofrimento para pacientes, familiares, cuidadores e profissionais de saúde. Vários

fatores podem contribuir para o desenvolvimento de delírio em pacientes com doença ameaçadora de vida em fase avançada, entre eles a neurotoxicidade induzida por opioides e a dor sub tratada (KURITA *et al.*, 2011).

2.4 ALTERAÇÕES FARMACOLÓGICAS EM PACIENTES COM DOENÇA AVANÇADA

Como visto anteriormente, à medida que o câncer progride e se torna avançado, ele pode causar uma série de mudanças fisiopatológicas, que podem ter efeitos significativos sobre os parâmetros farmacocinéticos (absorção, distribuição, metabolização e excreção) em pacientes com câncer. O Quadro 2 mostra de forma resumida como cada alteração interfere com os parâmetros farmacocinéticos (ARGILÉS *et al.*, 2014; KIBALY *et al.*, 2019).

Quadro 2 - Influência das alterações fisiopatológicas em parâmetros farmacocinéticos em pacientes oncológicos com doença avançada.

Alteração Fisiopatológica	Absorção	Distribuição	Metabolização	Excreção
Sarcopenia	↓	↓	↓	↓
Desidratação	↓	↓	↓	↓
Sobrecarga hepática	↔	↑	↓	↓
Estase gástrica	↓ (intestinal) ou ↑ (estomacal)	↓ ou ↑ (depende do local de absorção)	↔	↔
Permeabilidade intestinal alterada	↑	↑	↓	↔
Obstrução intestinal	↓	↓	↔	↔
Náuseas e vômitos	↓	↓	↔	↓

Fonte: adaptado de ANTONIJEVIC *et al.*, 2017; DECOSTER *et al.*, 2015; FRANKEN *et al.*, 2016; HUI; DEV; BRUERA, 2015; HUILLARD *et al.*, 2013; MORLEY; THOMAS; WILSON, 2006.

Legenda: ↑ - aumentado; ↓ - diminuído; ↔ - sem alteração

Além disso, com relação às alterações farmacodinâmicas, podem ser incluídos fatores relacionados ao próprio paciente, tais como: aumento do efluxo de

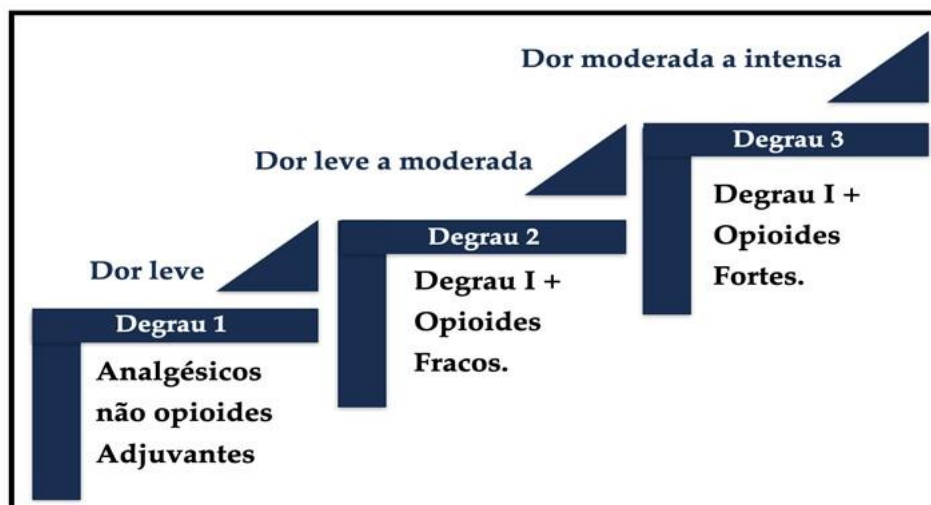
medicamentos, fatores de crescimento, aumento da capacidade de reparo do DNA e fatores genéticos (mutações genéticas, ampliações e alterações epigenéticas), que impactam diretamente no tratamento, principalmente na resistência a múltiplos fármacos (BUKOWSKI; KCIUK; KONTEK, 2020).

Portanto, ao prescrever fármacos para pacientes com câncer com doença avançada é importante que sejam considerados os efeitos potenciais das alterações fisiopatológicas na farmacocinética dos fármacos. Podem ser necessários ajustes de dosagem ou estratégias alternativas de administração para otimizar a terapia medicamentosa e minimizar o risco de efeitos adversos (FRANKEN *et al.*, 2016).

2.5 TRATAMENTO CONVENCIONAL PARA DOR NO CÂNCER

Atualmente, o tratamento farmacológico é baseado na escada analgésica da OMS (Figura 1), que recomenda o uso dos analgésicos por degraus, levando-se em consideração a intensidade dolorosa. Para dores leves, recomenda-se o uso de analgésicos não-opioides, anti-inflamatórios e fármacos adjuvantes (por exemplo: antidepressivos, anticonvulsivantes). Para dores leves a moderadas, recomenda-se a adição de opioides fracos, e as dores moderadas a intensas, recomenda-se a adição de opioides fortes (VENTAFRIDDA *et al.*, 1987; WORLD HEATH ORGANIZATION, 2018).

Figura 1 - Escala Analgésica da Organização Mundial de Saúde (OMS)



Fonte: adaptado VENTAFRIDDA *et al.*, 1987; WORLD HEATH ORGANIZATION, 2018.

Os opioides, principais fármacos utilizados no tratamento da dor oncológica, agem pela ligação a receptores específicos, sendo os principais os receptores opioides mu, kappa e delta. Esses receptores estão presentes nos tecidos de todo o corpo, incluindo o sistema nervoso central e periférico. Os opioides são convencionalmente divididos em agonistas puros ou antagonistas agonistas, quando atuam como agonista no receptor mu e como antagonista em outro subtipo de receptor (EDINOFF *et al.*, 2021).

Com poucas exceções, o tratamento da dor crônica do câncer envolve a administração a longo prazo de agonistas puros dos receptores mu opioides. Os fármacos antagonistas agonistas produzem analgesia no paciente não tolerante, mas podem precipitar abstinência em pacientes tolerantes e deprimidos dependentes de fármacos semelhantes à morfina. Portanto, quando usados para dor crônica, eles devem ser testados antes da administração repetida. A buprenorfina, por exemplo, é agonista do receptor mu e antagonista do receptor kappa. Pentazocina, butorfanol e nalbufina são outros exemplos de fármacos que atuam como antagonistas agonistas (RICHARDS *et al.*, 2021).

Os antagonistas dos receptores mu não têm propriedades analgésicas intrínsecas, sendo utilizados para prevenir ou reverter os efeitos opioides (QUIGLEY *et al.*, 2003).

2.5.1 Morfina

A morfina é o protótipo do medicamento opioide para dores de câncer moderadas a graves no terceiro degrau da escada analgésica da OMS, sendo geralmente considerado um padrão para comparações. Nas diretrizes originais da OMS, a preferência por morfina não se baseou em nenhum dado comparativo existente, e não há evidências da superioridade da morfina em termos de potência analgésica, eficácia ou tolerabilidade sobre qualquer outro agonista opioide, como hidromorfona, oxicodona, oximorfona, fentanil ou metadona (DREWES *et al.*, 2013). Além disso, há uma variação interindividual muito grande na resposta aos diferentes opioides e não há como prever se um paciente terá um equilíbrio mais favorável entre analgesia e efeitos adversos quando administrado morfina ou um dos outros medicamentos (DREWES *et al.*, 2013).

A morfina é um agonista mu puro. Apresenta diferentes vias de administração: via oral (solução e cápsula de liberação prolongada); via parenteral (subcutânea, intramuscular e intravenosa); via intraespinal (peridural e intratecal). Não há um teto posológico, sendo a “dose ideal” aquela que oferece o máximo de analgesia com o mínimo de efeitos adversos. A dose deve ser titulada de acordo com as necessidades do paciente (ZHUANG *et al.*, 2022).

A biodisponibilidade média após administração oral é variável entre 30 e 40%, independente da formulação. A morfina oral de liberação rápida tem início de ação cerca de 30 minutos após a administração e duração de aproximadamente quatro horas, com pico de concentração plasmática variando entre 30 e 90 minutos. A morfina oral de liberação lenta tem início de ação cerca de uma hora após a administração, atingindo a concentração plasmática máxima em 2-3 horas e duração de aproximadamente 12 horas. Doses repetidas da morfina não alteram a sua duração de ação (LUGO; KERN, 2002).

A morfina é metabolizada no fígado (mais de 90%), sendo a morfina-6-glicoronídeo (M6G) e a morfina-3-glicoronídeo (M3G) os principais metabólitos. A M6G é agonista dos receptores mu, sendo um analgésico eficaz e 10 a 20 vezes mais potente que a própria morfina, e atravessa com facilidade a barreira hematoencefálica. Dados pré-clínicos e clínicos sugerem que o M6G contribui para a atividade analgésica e o M3G pode ser a causa de alguns dos efeitos adversos (PENSON *et al.*, 2005). A M3G representa 90% dos metabólitos da morfina e tem baixa afinidade pelos receptores opioides, não possui atividade analgésica e apresenta propriedades neuroexcitatórias (convulsivogênica). Acredita-se que a M3G em elevada concentração esteja relacionada ao fenômeno de hyperalgesia (aumento da dor decorrente de um estímulo que provoca dor) (GABEL *et al.*, 2022). Os metabólitos são excretados na urina, ficando a depuração diminuída quando há prejuízo da função renal ou desidratação. A acumulação dos metabólitos pode levar ao aumento da incidência de efeitos adversos (SJØGREN *et al.*, 1998).

A morfina não é isenta de efeitos adversos, os quais são representados por efeitos no sistema nervoso central, respiratório, cardiovascular, gastrointestinal e urinário. Pacientes que a utilizam podem apresentar euforia, disforia e alucinações, depressão respiratória, com consequente redução da resposta de dióxido de carbono, bradicardia e hipotensão postural, por diminuição do tônus do sistema nervoso simpático, náusea, vômito e constipação por inibição da motilidade intestinal, além de

retenção urinária por aumento do tônus do esfíncter vesical. É importante observar que a morfina se diferencia de muitos opioides utilizados em dor crônica pela associação com a liberação de histamina, com posterior eritema cutâneo, prurido e broncoespasmo (BALDO, 2021).

2.6 TRATAMENTO DA DOR REFRATÁRIA

2.6.1 Analgesia multimodal

A definição mais adequada de analgesia multimodal é o uso de dois ou mais agentes que empregam diferentes mecanismos para o controle da dor, representando uma abordagem abrangente para o manejo da dor, que segue um modelo biopsicossocial de dor e diminui a dependência excessiva de qualquer classe única de agentes, principalmente os opioides. As especificidades da analgesia multimodal devem ser individualizadas para a etiologia da dor e os fatores do paciente, pois o uso de analgesia multimodal pode melhorar o controle da dor, reduzir o consumo de opioides e seus efeitos adversos (MEMTSOUDIS *et al.*, 2018). O alívio da dor em pacientes com doença ameaçadora da vida é predominantemente obtido com medicamentos analgésicos que alteram os mecanismos centrais. Um fármaco ideal é aquele que tem início rápido, recuperação rápida, ausência de acúmulo, nenhuma propensão em causar alodinia (dor causada por um estímulo que normalmente não provoca dor), hiperalgesia (aumento da dor decorrente de um estímulo que normalmente provoca dor) ou dependência e nenhum efeito adverso ou toxicidade. Nenhum agente sozinho tem todas essas características (adaptado de FALLON *et al.*, 2018).

Os opioides continuam sendo um dos pilares do tratamento da dor, com uso de doses efetivas mais baixas devido às questões de segurança (DEVLIN *et al.*, 2018). Assim, uma abordagem multimodal é tipicamente empregada (CHOU *et al.*, 2016). Essa abordagem pode incluir analgésicos opioides, analgésicos não opioides, anestésicos como a cetamina, medicamentos anticonvulsivantes e antidepressivos, terapias não medicamentosas, controle de sintomas, apoio psicológico e, quando indicado, procedimentos intervencionistas e terapias implantáveis e outras terapias

adjuntas que apresentem efeito terapêutico e conforto ao paciente (DEVLIN *et al.*, 2018).

2.6.2 Terapias intervencionistas

Para o grupo de pacientes que não obtêm alívio satisfatório da dor com tratamento somente por via oral, há a possibilidade de tratamento com procedimentos intervencionistas da dor (LAU; MURPHY-KANE, 2020). Contudo, é importante que todos os profissionais envolvidos no manejo da dor oncológica tenham conhecimento das indicações, riscos e benefícios associados às várias abordagens intervencionistas, caso a farmacoterapia não seja bem-sucedida ou os riscos-benefícios de uma intervenção se mostrarem superiores aos de outras opções. Dessa forma, um procedimento intervencionista pode ser uma alternativa viável se o paciente não tiver sua dor totalmente controlada por medicamentos por via oral e se tiverem acesso a um especialista que possa confirmar a adequação dos tratamentos intervencionistas e implementá-los com segurança (LAU; MURPHY-KANE, 2020).

2.6.2.1 Administração de opioides por via peridural

A administração dos opioides no espaço peridural ou intratecal possibilita o acesso mais direto à primeira sinapse de processamento da dor na coluna dorsal da medula espinhal, permitindo a utilização de doses significativamente menores do que seriam necessárias com administração oral ou parenteral. Dessa forma, os efeitos adversos sistêmicos tendem a ser reduzidos, quando comparado a via oral ou parenteral. Contudo, os opioides epidurais têm seus próprios efeitos adversos dependentes da dose, como prurido, náuseas, vômitos, depressão respiratória e retenção urinária (BRUEL; BURTON, 2016).

O uso de opioides hidrofílicos como morfina sem conservantes possibilita a disseminação mais proximal do fármaco, deixando-a atuar diretamente nos locais supraespinhais (QUIGLEY *et al.*, 2003). Todos os pacientes tratados

com opioides intraespinhais e epidurais devem ser observados e monitorados rigorosamente, principalmente na fase inicial de tratamento, com ajuste de dose gradual até dose/efeito adequada. Náuseas e vômitos são sintomas mais proeminentes com morfina no neuroeixo. No entanto, os centros analgésicos supraespinhais também podem ser estimulados, resultando em efeitos analgésicos sinérgicos (QUIGLEY *et al.*, 2003).

Os anestésicos locais são utilizados para bloquear a transmissão de impulsos nas fibras nervosas, reduzir ou eliminar a sensação, podendo ser utilizados para analgesia e anestesia neuroaxial, bloqueios de nervos periféricos, infiltração subcutânea e tecidual e anestesia tópica (HAYARAN *et al.*, 2017; QUIGLEY *et al.*, 2003). Os anestésicos locais produzem seus efeitos por impedirem o rápido influxo de íons sódio para o interior do axônio, ligando-se aos canais para sódio dependentes de voltagem na membrana plasmática do nervo, tornando impermeável ao sódio, ação que interrompe a formação e deflagração do potencial de ação (KUTHIALA; CHAUDHARY, 2011). Os anestésicos locais mais utilizados clinicamente têm características estruturais semelhantes, que consiste em um anel aromático lipofílico e uma amina terciária hidrofílica. Essas duas porções estão ligadas por uma ligação éster carboxílico ou amida, o que determina a designação como aminoéster ou amino amida (QUIGLEY *et al.*, 2003; HAYARAN *et al.*, 2017).

A ropivacaína é um anestésico local de longa duração, introduzida na prática clínica em 1996, pertencente à classe das amino-amidas, que tem sido amplamente utilizada na prática clínica devido ao seu perfil clínico farmacológico relativamente seguro. Apresenta uma peculiaridade que a diferencia dos outros anestésicos do tipo amida, pois é comercializada na forma de isômero puro. Embora compartilhe características farmacodinâmicas semelhantes à bupivacaína, apresenta uma toxicidade reduzida em comparação a ela (ZHAO *et al.*, 2017).

Apresenta meia-vida de eliminação relativamente curta (aproximadamente 1,8 h após administração intravascular e 4,2 h após administração epidural) e baixo poder de acumulação. A ropivacaína é responsável por excelente analgesia no pós-operatório, quando utilizada no espaço peridural e em bloqueios periféricos. Em geral, o perfil clínico da

ropivacaína é similar à da bupivacaína racêmica, tendo em conta que é menos solúvel em lipídeos. O principal atributo da ropivacaína é uma menor toxicidade no sistema nervoso central e cardiovascular (KUTHIALA; CHAUDHARY, 2011).

O uso da via peridural permite um aumento do potencial analgésico da morfina, pois por esta via a equianalgesia entre a dose oral é de 10 a 30 vezes mais potente que a via oral (Tabela 1). O efeito sinérgico do uso de um anestésico local tem o potencial de prover maior efeito analgésico (WALLACE; YAKSH, 2000).

Tabela 1 - Equianalgesia de fármacos opioides em diferentes vias de administração

Fármaco	Oral	Venoso	Peridural	Intratecal
Morfina (mg)	300	100	10	1
Hidromorfona (mg)	60	20	2	0,2
Fentanil (µg)	-	1	0,1	0,01

Fonte: Adaptado de WALLACE; YAKSH, 2000

É importante destacar que não existe uma única combinação ótima de fármacos peridurais independente da indicação clínica, e uma variedade de combinações é utilizada. Normalmente, são utilizadas várias concentrações padrão de combinações de anestésicos locais/opioides, adaptadas para diferentes populações de pacientes ou procedimentos cirúrgicos. Ainda não há evidência científica que suporte o tratamento com analgésicos e anestésicos via peridural em detrimento do uso de analgésicos e adjuvantes por via oral em pacientes com neoplasia gastrointestinal com dor de difícil controle clínico.

No presente estudo, a escolha pela ropivacaína se deve ao seu perfil de segurança, principalmente cardiovascular, ao menor efeito sistêmico e maior duração do efeito sem uso de adrenalina associada, já que esta já tem efeito vasoconstritor local (WALLACE; YAKSH, 2000). Ao contrário da morfina, a ropivacaína não tem similaridade oral ou venosa pois os anestésicos locais são tóxicos por essas vias. Portanto, a associação de ropivacaína e morfina por via peridural tem maior potencial

analgésico e potencialmente menores efeitos colaterais (KNUDSEN *et al.*, 1997; SCOTT *et al.*, 1989).

2.6.2.2 Cateter peridural totalmente implantável

A infusão contínua de medicamentos no espaço neuraxial, seja peridural ou intratecal, é uma opção importante para pacientes com câncer ou dor relacionada ao tratamento do câncer e que são refratários ou intolerantes à farmacoterapia sistêmica. A decisão de tentar um ou outro tipo de infusão neuraxial deve ser baseada no estado clínico do paciente, nos objetivos do tratamento, na disponibilidade de suporte profissional e familiar e no custo. O potencial de alívio da dor quando intensa e refratária aos opioides sistêmicos deve ser considerado na análise do risco-benefício desses procedimentos. Se a prioridade for o conforto, que não pode ser alcançado com a terapia convencional à base de opioides, a intervenção é uma opção racional dentro do conceito de risco-benefício, mesmo no contexto de doença avançada ou na presença de uma contraindicação relativa (por exemplo, coagulopatia, infecção local) (BRUEL; BURTON, 2016).

No contexto de decisão terapêutica, para a escolha entre cateter intratecal ou peridural, devem ser levados em consideração que a administração peridural permita que a analgesia seja restrita a menos dermatômos, o que pode ser uma vantagem em alguns pacientes. No entanto, as doses de medicamentos peridurais são até 10 vezes maiores do que as doses intratecais, o que pode aumentar o risco de efeitos adversos sistêmicos (BROGAN; JUNKINS, 2010). O quadro 3 representa uma comparação resumida entre as vias intratecal com uso de bomba de infusão de fármacos e peridural com uso de cateteres implantados.

Quadro 3 - Comparação das complicações da administração peridural e intratecal de opioides para dor oncológica

Fatores	Administração intratecal	Administração peridural
Taxa de infecção	Nenhuma diferença	Nenhuma diferença
Alívio da dor	Recomendado para longo prazo	Recomendado para curto prazo
Dose de medicamento	Mais baixo	Mais alto
Intervalo de reabastecimento da bomba	Menos frequentemente	Mais frequentemente
Efeitos adversos	Menos	Mais
Complicações técnicas nos primeiros 20 dias	25%	8%
Complicações técnicas a longo prazo	5%	55%
Fibrose do Cateter	Mínimo	Mais provável
Custo	Alto	Baixo
Tempo de Treinamento Profissional	Alto	Baixo

Fonte: Adaptado de BIRTHI; SLOAN, 2013.

A administração neuroaxial de medicamentos é mais comumente usada para dor relacionada ao câncer. Os sistemas de infusão intratecal implantáveis são desenvolvidos exclusivamente para fornecer administração de medicamentos direcionados ao sistema nervoso central. Os medicamentos colocados no espaço intratecal e peridural são normalmente concentrados e combinados em regimes especializados. O cateter intratecal utilizado na bomba de infusão de fármacos e o cateter peridural totalmente implantado normalmente são colocados abaixo de L1, entretanto, dependendo do alvo terapêutico de interesse, a ponta de ambos os cateteres é avançada sob visualização direta por meio de fluoroscopia até um nível espinhal específico. Como exemplo, as estruturas viscerais abdominais e pélvicas

recebem inervação dos nervos esplâncnicos maior, menor e menor que emanam dos níveis torácicos T5-T12 (LAU; FLAMER; MURPHY-KANE, 2020).

A atenção aos detalhes em relação à colocação da ponta do cateter intratecal nos níveis médio-torácicos T6-8 e T9-12 pode fornecer a analgesia mais eficaz para os pacientes que sofrem de dor abdominal e pélvica, respectivamente (BRUEL; BURTON, 2016).

Tanto a decisão de empregar a administração de medicamentos por via intratecal quanto por via peridural e os aspectos técnicos envolvidos na colocação do cateter são influenciados pela expectativa de vida do paciente, pois cateteres peridurais totalmente implantados são geralmente mais econômicos que a bomba intratecal, se a expectativa de vida estimada do paciente for inferior a seis meses (DEER *et al.*, 2012).

Em termos de custos comparativos entre a bomba intratecal de infusão de fármacos e o cateter peridural, temos que: a bomba está no SUS com código: 0702010022 ao custo de R\$ 11.500,00 e no mercado privado segundo o fabricante em torno de R\$ 55.000,00; enquanto o cateter peridural não há previsão no SUS de custo e no mercado privado segundo as tabelas SIMPRO e Brasindice, o custo está entre R\$ 10.000,00 e R\$ 12.000,00. Estes custos demonstram apenas o custo do dispositivo, não estando incluso outros materiais médicos, serviços médicos e hospitalares para o implante e a manutenção.

As complicações da administração de medicamentos por via peridural, assim como na terapia sistêmica, envolvem efeitos adversos e ajuste de dose ou mudança de medicação. A depressão respiratória é mais grave por via peridural, apesar de ser muito rara com a dosagem adequada, exige cuidados especiais principalmente na fase inicial e de ajuste de dose. O uso concomitante de anestésicos locais pode causar retenção urinária, parestesias, fraqueza dos membros inferiores com comprometimento da marcha e, ocasionalmente, hipotensão ortostática (SJÖBERG *et al.*, 1994).

Adicionalmente, pode ocorrer infecção no local do implante, casos de meningite ou sepse são possíveis, apesar de raros, principalmente com técnica adequadamente asséptica durante a colocação e com manutenção adequada. Complicações hemorrágicas e lesões na medula espinhal são complicações igualmente raras (WARNER *et al.*, 2017).

2.6.2.3 Bomba intratecal

O sistema de infusão intratecal consiste em um dispositivo metálico que funciona como reservatório do fármaco a ser administrado, o qual é implantado geralmente em um dos flancos e conectado a um cateter cuja outra extremidade está inserida no espaço subaracnóideo. Nesta terapia, a medicação é administrada diretamente no corno dorsal da medula espinhal, onde há alta concentração de receptores responsáveis pelo processamento da dor, sem a necessidade de passar pelos sistemas circulatórios habituais. Deste modo, o alívio da dor ocorre com dose significativamente menor (BAMONTI; MOYE; NAIK, 2018).

Os principais receptores relacionados são os receptores *mu* opioides, ácido gama-aminobutírico (GABA), receptores alfa-2 adrenérgicos, receptores dopaminérgicos e canais de cálcio e sódio. O tratamento de dor oncológica por meio de bomba de infusão intratecal com opioide ou ziconotide (medicamento não disponível no Brasil) apresenta nível de evidência I e recomendação A (BAMONTI; MOYE; NAIK, 2018).

2.7 ESCALAS DE DESEMPENHO E DE PROGNÓSTICO

A melhora dos processos dolorosos e a evolução clínica dos pacientes podem ser acompanhadas por meio de diferentes escalas de desempenho ou de capacidade funcional. Tais ferramentas são fundamentais na abordagem do paciente paliativo, pois permitem definir as condutas a serem tomadas e avaliar a eficiência das intervenções até então tomadas. A capacidade de estimar a sobrevida em pacientes em fase final de vida é um dos pilares para a tomada de decisões pela equipe de cuidados paliativos. Apesar disso, as pesquisas indicam que esse julgamento, em muitos casos, é inexato e superestimado (GLARE, 2003).

Entre as escalas mais utilizadas no acompanhamento, manejo e prognóstico dos pacientes oncológicos sob cuidados paliativos pode-se citar a Escala Visual Analógica (EVA), a Escala de Desempenho de *Karnofsky* (KPS), a Escala *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), a Escala de Desempenho Paliativo (PPS), o Índice de Prognóstico Paliativo (PPI), a *Edmonton Symptom Assessment System* (ESAS) e o

European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire "Core" 30 (EORTC QLQ-C30).

A EVA tem sido usada há mais de meio século como ferramenta de avaliação da dor (JENSEN, 2003). Essa é uma escala linear e multidimensional que permite a aferição simples e eficiente da intensidade da dor, pois representa um índice rápido, no qual o paciente pode indicar um valor numérico entre 0 e 10, em que o zero indica ausência de dor e o 10, presença de dor intensa, o que permite análise quantitativa dos dados. Há também a possibilidade de realizar análise qualitativa, já que pontuações entre 0 e 2 indicam "dor leve", pontuações entre 3 e 7 "dor moderada" e maiores que 8 "dor intensa" (TEIXEIRA *et al.*, 2011).

A KPS foi introduzida por Karnofsky e Burchenal (1949) em um artigo publicado originalmente como Capítulo do livro "*Evaluation of Chemotherapeutic Agents*". Inicialmente era chamada de "escala de desempenho", o termo homenageando o criador foi cunhado posteriormente. A "funcionalidade" e o "desempenho" estruturam o núcleo principal da KPS. A ferramenta descreve o estado funcional de um doente, em que se correlaciona os valores que variam de 100% (sem sinais ou queixas, sem evidência de doença) a 0% (morte), respectivamente associada à sua capacidade ou incapacidade da sua recuperação com a terapêutica instituída (PÉUS; NEWCOMB; HOFER, 2013). Desde que passou a ser utilizada, vários estudos demonstraram o valor prognóstico da KPS, principalmente para pacientes oncológicos (BUCCHERI; FERRIGNO; TAMBURINI, 1996; MARÉCHAL *et al.*, 2007).

A ECOG é usada para avaliar como o quadro patológico de um paciente está progredindo, como a doença está afetando suas habilidades de vida diária e para determinar o prognóstico e o tratamento apropriados. Essa escala, publicada em 1982, é derivada da KPS e foi desenvolvida pelo *Eastern Cooperative Oncology Group* - grupo fundado nos anos 50 e envolvido em pesquisas sobre o câncer. O escore da escala ECOG varia de zero a cinco pontos, permitindo classificar o paciente desde completamente ativo a óbito (OKEN *et al.*, 1982).

Por meio da aplicação do PPS (*Palliative Performance Scale*), é possível obter indicações de sobrevida do paciente e, assim, acompanhar a evolução da doença e a necessidade de iniciar os cuidados ao fim de vida. Segundo as recomendações dos especialistas do *Victoria Hospice Society*, o PPS leva em consideração a capacidade de deambulação, atividade e evidência da doença, capacidade de autocuidado,

capacidade de ingestão e nível de consciência, com a somatória total dos pontos variando de 100 a 0%, onde 100% indicam o melhor cenário e 0% indica o pior cenário.

O PPI foi desenvolvido e validado com o objetivo de se avaliar pacientes oncológicos em situação de fase final de vida e, desde então, tem se mostrado uma importante ferramenta no auxílio das tomadas de decisões pelos clínicos (STONE; TIERNAN; DOOLEY, 2008). O sistema de pontuação, desenvolvido e validado por Morita et al. (1999), leva em consideração a avaliação do desempenho obtido pela PPS, da análise da ingestão oral, da constatação da presença de delírio, dispneia e edema, possibilitando caracterizar o desempenho e os sintomas clínicos dos pacientes, além de possibilitar a estimativa de sobrevivência do paciente (ANDERSON *et al.*, 1996). Os pacientes podem ser classificados em três grupos: grupo A ($PPI \leq 2,0$), com sobrevivência maior; grupo B ($2,0 < PPI \leq 4,0$), com sobrevivência intermediária e grupo C ($PPI > 4,0$), com baixa sobrevivência (MORITA *et al.*, 1999). Segundo Morita et al. (1999), quando um PPI é maior que 6, a sobrevivência de três semanas foi predita com sensibilidade e especificidade de 80 e 85%, respectivamente. Quando se utilizou um PPI superior a quatro, previu-se uma sobrevida de seis semanas com sensibilidade e especificidade de 80 e 77%, respectivamente (MORITA *et al.*, 1999).

O ESAS é um instrumento que avalia sintomas físicos e psicológicos, sendo estes: dor, fadiga, náusea, depressão, ansiedade, sonolência, apetite, bem-estar e dispneia. A intensidade do sintoma é graduada pelo relato do paciente numa escala visual numérica, variando de 0 a 10 pontos, em que escores mais altos representam uma maior intensidade dos sintomas (BRUERA *et al.*, 1991). Paiva *et al.* (2015) adaptaram e validaram a ESAS na língua portuguesa do Brasil em população com câncer avançado.

2.7.1 EORTC QLQ-30

O EORTC QLQ-30 possui uma estrutura multidimensional e modular, apresentando um núcleo central de 30 perguntas com o objetivo de avaliar aspectos gerais da qualidade de vida de pacientes oncológicos. O questionário é dividido em três escalas: escala global do estado de saúde, com foco nos aspectos da saúde e da qualidade de vida; escala funcional, sobre os aspectos físicos, de desempenho, emocional, cognitivo e social; e escala de sintomas, que abordam sintomas como fadiga, náuseas e vômitos, dor, dispneia, insônia, obstipação, diarreia, perda de

apetite e dificuldades financeiras. Este instrumento foi validado e traduzido até o momento, em 81 idiomas, com larga utilização clínica e em pesquisas. No Brasil, foi validado por Pais-ribeiro, Pinto e Santos (2008).

Definir a magnitude da mudança nos dados obtidos através dos instrumentos de avaliação da qualidade de vida é clinicamente importante, porém pode ser uma questão complexa (CROSBY; KOLOTKIN; WILLIAMS, 2003). Embora os instrumentos de qualidade de vida da perspectiva do paciente sejam valiosos para capturar as próprias experiências e as prioridades do paciente, interpretar as mudanças nessas pontuações é bastante complexo e pode ser um desafio (RINGASH *et al.*, 2007).

O significado clínico de uma mudança nos escores de qualidade de vida depende de vários fatores, como a população de pacientes, o contexto do estudo e o instrumento específico usado. Além disso, o que é considerado clinicamente significativo pode variar dependendo da condição do paciente, de sua qualidade de vida basal e da natureza e gravidade dos sintomas medidos (DE OLIVEIRA FARIA *et al.*, 2022). Por exemplo, uma diferença nos níveis de fadiga ou na intensidade da dor de alguns pontos em um questionário de qualidade de vida pode não ser estatisticamente significativa, mas pode ser perceptível e importante para o paciente (RINGASH *et al.*, 2007).

Dessa forma, pesquisadores desenvolveram vários métodos para estimar a diferença mínima clinicamente importante (MCID), que é a menor alteração em um escore de qualidade de vida considerado clinicamente significativo para o paciente e seu profissional de saúde (JAESCHKE; SINGER; GUYATT, 1989). Ao definir a MCID, os médicos e os pesquisadores podem interpretar melhor os resultados dos estudos clínicos e tomar decisões mais acertadas sobre o atendimento ao paciente.

A MCID pode ser estimada usando métodos baseados em âncoras (em que as mudanças nos escores de qualidade de vida são comparadas com um padrão externo clinicamente relevante) ou métodos baseados em distribuição (onde o MCID é estimado com base no desvio padrão das pontuações).

Determinar a importância clínica das mudanças nos dados de qualidade de vida requer consideração cuidadosa de vários fatores e deve ser guiada pelo julgamento clínico e pelas circunstâncias individuais do paciente. O EORTC QLQ-30 é um instrumento de qualidade de vida que já tem os pontos de corte estabelecidos para a MCID. Uma regra prática comumente aceita é que um MCID de 10 pontos ou mais em

uma escala de 0 a 100 é clinicamente significativo para a maioria dos domínios (YOST; ETON, 2005).

3 OBJETIVOS

Comparar a efetividade do tratamento oral com morfina e adjuvantes ao tratamento com morfina e ropivacaína epidural, no controle da dor oncológica em pacientes com neoplasia gastrointestinal em cuidados paliativos no SUS, cuja dor apresenta dificuldade de controle clínico.

3.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Os objetivos específicos deste trabalho são:

- a) avaliar a adesão e a eficácia do tratamento, por meio dos indicadores tempo de permanência no estudo e saída do estudo;
- b) avaliar a intensidade da dor, por meio da EVA;
- c) avaliar a situação clínico-funcional, por meio dos questionários KPS, ECOG, PPI, PPS, ESAS e EORTC QLQ-C30.

4 METODOLOGIA

4.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo quantitativo, experimental, do tipo ensaio clínico randomizado. O projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL-MG), em atendimento às normas da Resolução Nº 466, de 12 de dezembro de 2012, do Conselho Nacional de Saúde (CAAE: 78013917.7.0000.5142) (Anexo I) e registado no ClinicalTrials (NCT05558397).

4.2 POPULAÇÃO E CRITÉRIOS DE SELEÇÃO, INCLUSÃO, NÃO INCLUSÃO E EXCLUSÃO

O tamanho amostral do estudo foi constituído por 32 pacientes com dor abdominal de difícil controle clínico, provenientes de neoplasia gastrointestinal primária ou secundária (metástases de neoplasias de outros sítios), em tratamento na Clínica de Controle da Dor e Cuidados Integrados da Santa Casa de Alfenas.

Crítérios de seleção: pacientes de ambos os sexos, com idade superior a 18 anos, com diagnóstico de neoplasia gastrointestinal primária ou secundária, com PPI < 2,0 na avaliação clínica inicial, indicando uma sobrevida superior a 90 dias.

Crítérios de inclusão: pacientes que cumprissem os requisitos de seleção, aceitassem participar do estudo de forma voluntária, que tivessem um cuidador com condições cognitivas preservadas, com nível adequado de capacitação para identificar possíveis alterações e/ou complicações e acionar a equipe médica ou solicitar antecipação de avaliação presencial ou mesmo em casos mais extremos levar o paciente ao hospital.

Crítérios de não inclusão: aqueles pacientes com incapacidade técnica, por qualquer razão, de implantar o cateter, a saber: recusa do paciente, infecção no local da punção, instabilidade hemodinâmica ou outro motivo.

Crítérios de exclusão: não tolerância ao tratamento, seja por via oral ou da via peridural, falha de tratamento algico, que levou o paciente a ser submetido a outras opções terapêuticas e assim, excluído do estudo e/ou desistência do paciente de participar do estudo após inclusão inicial.

Os pacientes que satisfaziam os critérios de inclusão foram convidados a participar do estudo e aqueles que concordaram assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo II) e foram randomizados através de sorteio, em dois grupos experimentais: controle (n=15) e intervenção (n=17). O sorteio foi realizado por uma pessoa que não estava envolvida na pesquisa, utilizando um software sorteador online (www.sorteador.com.br). Os pesquisadores médicos só ficaram sabendo em qual grupo cada paciente foi alocado após o sorteio, para que só então pudessem conduzir a terapêutica. O cegamento não foi possível neste estudo. Embora a cirurgia como placebo seja teoricamente possível, motivos éticos impedem sua realização na prática (OLIVEIRA; PARENTE, 2010).

4.3 CÁLCULO DO TAMANHO AMOSTRAL

O delineamento do experimento se deu via amostragem por conveniência, ou seja, de forma censitária, todos os indivíduos que atendessem os critérios de inclusão e não atendessem os de exclusão do centro de estudo alvo seriam convidados a participar do estudo, sendo assim uma amostragem não probabilística. No entanto, realizou-se um estudo para estimar qual o tamanho de amostra necessário para encontrar uma redução de 50% na escala EVA, como sugere como uma redução efetiva.

Para tanto, utilizou-se o cálculo do desvio padrão do delta EVA de 2 semanas, descrito no artigo de Vainio, Tigersted (1988), que foi igual a 2.84, como estimativa para o desvio padrão da diferença da EVA nos grupos. Além disso, foram considerados os cenários do mais conservador ao menos conservador em relação à média de EVA inicial do estudo.

Como a escala EVA varia entre 0 e 10, utilizou-se dados de 0 a 10, variando de 0.5 em 0.5 cm como possíveis cenários para a população. Realizou-se cálculo de quanto seria uma redução de 50% no valor em cada um dos cenários e cálculo do tamanho do efeito em cada um deles. A seguir, o software G*Power (Versão 3.1.9.2) foi utilizado para calcular o tamanho de amostra necessário para encontrar cada tamanho de efeito dos cenários acima, como descrito na Tabela 2.

Tabela 2 - Parâmetros utilizados para o cálculo do tamanho amostral

Valor inicial	Redução de 50%	Efeito d
0.0	0.00	~0
0.5	0.25	88
1.0	0.50	176
1.5	0.75	264
2.0	1.00	352
2.5	1.25	440
3.0	1.50	528
3.5	1.75	616
4.0	2.00	704
4.5	2.25	792
5.0	2.50	880
5.5	2.75	968
6.0	3.00	1.056
6.5	3.25	1.144
7.0	3.50	1.232
7.5	3.75	1.320
8.0	4.00	1.408
8.5	4.25	1.496
9.0	4.50	1.585
9.5	4.75	1.673
10.0	5.00	1.761

Fonte: do autor

Assim, o tamanho de amostra necessário para detectar redução na dor pela escala EVA com tamanho de efeito igual ou maior a 0.8, considerado grande por Cohen (1988) e plausível para valores iniciais a partir de 5 na EVA, considerando uma significância de 5% e um poder de 95%, foi de $n=19$ em cada grupo (controle e intervenção), totalizando um n de 38 sujeitos.

Os parâmetros utilizados no software para o cálculo do tamanho amostral estão descritos no Quadro 4.

Quadro 4 - Parâmetros do software

Passos	Parâmetros
1	t tests - Means: Difference between two dependent means (matched pairs)
2	Analysis:
3	A priori: Compute required sample size
4	Input: Tail(s)= One (Detectar superioridade de um sobre o outro) Effect size dz = 0.8 (Efeito considerado grande por Cohen) α err prob = 0.05 (Significância) Power (1- β err prob) = 0.95 (Poder)
5	Output: Noncentrality parameter δ = 3.4871192 Critical t = 1.7340636 Df = 18 Total sample size = 19 Actual power = 0.956

Fonte: FAUL *et al.*, 2009

4.4 DESENHO EXPERIMENTAL

Após o paciente ser admitido na Clínica de Controle da Dor e Cuidados Integrados da Santa Casa de Alfenas, aceitar participar do estudo, assinar o TCLE e ser sorteado em um dos grupos, foi realizado um questionário sociodemográfico e aplicados os questionários EVA, KPS, ECOG, PPS, PPI, ESAS e EORTC QLQ-C30 para registros dos valores basais do paciente (Fase 0).

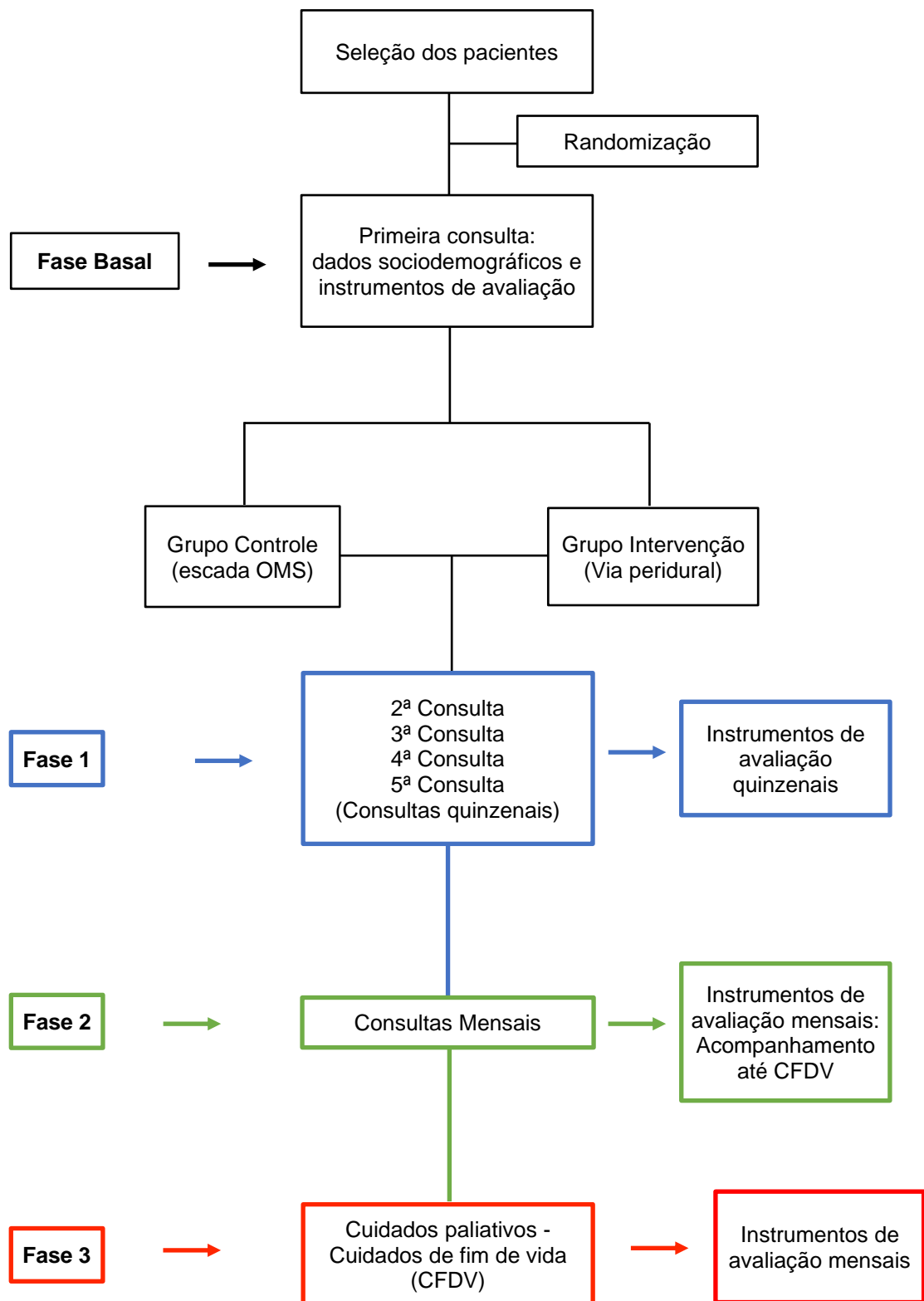
Grupo controle: composto por 15 pacientes, que receberam tratamento medicamentoso por via oral de acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dor Crônica do Ministério da Saúde, II Consenso Nacional de Dor Oncológica e obedecendo a escada analgésica da OMS (MS, 2012). Os medicamentos que contemplam o plano de tratamento são morfina (60 a 180 mg/dia) e adjuvantes (principalmente pregabalina com doses variando de 150 a 450 mg/dia,

duloxetina com doses variando de 30 a 90 mg/dia, amitriptilina com doses variando de 25 a 75 mg/dia, lactulona sob demanda, com utilização muito variável e de difícil mensuração e ondansetrona, sob demanda, com utilização muito variável e de difícil mensuração), com dose de resgate de 10 mg de morfina, disponibilizados gratuitamente aos pacientes em Alfenas/MG. Tais pacientes foram acompanhados na Clínica de Controle da Dor e Cuidados Integrados da Santa Casa de Alfenas pelo médico anesthesiologista com área de atuação em dor, Carlos Marcelo de Barros (CRM- MG: 39.448/ RQE 16.085 / RQE 42.108 / RQE 47.014). O tratamento foi realizado por via oral em ambiente domiciliar. Foram fornecidos gratuitamente comprimidos de morfina de liberação prolongada, 30 mg para uso regular de 12/12 horas, e comprimidos de morfina de 10 mg, para dose resgate, além dos medicamentos adjuvantes.

Grupo intervenção: composto por 17 pacientes, que foram submetidos a um procedimento cirúrgico para implantação subcutânea de um cateter (Celsite ST304-19BBraun) que permite a administração peridural dos medicamentos (morfina e ropivacaína). O cateter foi implantado pelo médico anesthesiologista, Carlos Marcelo de Barros. A cirurgia foi realizada na Santa Casa de Alfenas, onde os pacientes receberam assistência da equipe multiprofissional que trabalha no Centro de Controle da Dor e Cuidados Integrados da Santa Casa de Alfenas. Em geral, este procedimento exigiu cuidado hospitalar por cinco a sete dias (para cicatrização da cirurgia e treinamento de um profissional de enfermagem para aplicação e uso do cateter, quando então o paciente recebia alta). O controle de analgesia foi realizado na Santa Casa de Alfenas por um profissional habilitado. Para tanto, os pacientes deste grupo receberam uma solução anestésica contendo 2 mL de morfina (1 mg/mL) e 3 mL ropivacaína (7,5 mg/mL) diluídos em 5 mL de soro fisiológico, totalizando 10 mL (sendo 2 mg de morfina/ dose e 22,5 mg de ropivacaína/ dose), por um profissional da enfermagem devidamente treinado. Durante 24 horas após essa aplicação, se o paciente apresentasse episódios de dor, ele poderia receber uma dose resgate de morfina oral de 10 mg. Após as 24 horas, o enfermeiro poderia aplicar novamente a solução anestésica. Se o paciente não apresentasse dor, não seria necessária uma nova aplicação.

O desenho experimental está representado na Figura 2

Figura 2 - Desenho experimental. Estudo clínico quantitativo, experimental e randomizado



Fonte: Do autor

Como descrito na Figura 2, o estudo foi dividido em 4 (quatro) Fases, conforme definições abaixo:

Fase basal: compreende o período de randomização, aplicação dos questionários iniciais, prescrição de medicamentos e orientações do grupo controle, implante do cateter e internação dos pacientes do grupo intervenção.

Fase 1: compreende o estudo clínico experimental, que visa avaliar comparativamente os grupos controle e intervenção durante 60 dias, com consultas quinzenais, nas quais foram aplicados os instrumentos de avaliação (EVA, KPS, ECOG, PPS, PPI, ESAS e EORTC QLQ-C30), além de serem realizados controle de dose resgate e de intercorrências limitantes do uso da terapia analgésica. Os pacientes do grupo controle compareciam para a primeira consulta da Fase 1, 15 dias após a consulta de prescrição dos medicamentos, enquanto os pacientes do grupo intervenção compareciam para a primeira consulta da Fase 1, 15 dias após a alta hospitalar do implante.

Fase 2: fase observacional. Após completada a Fase 1, os pacientes de ambos os grupos entraram na Fase 2 e permaneceram sem prazo definido nesta fase, mantendo acompanhamento clínico e consultas mensais, com aplicação dos instrumentos de avaliação até que fosse indicado cuidados de fim de vida para os pacientes.

Fase 3: fase observacional. Os pacientes que tiveram a interrupção do tratamento oncológico pela equipe de oncologia devido a um PPI > 2,5 foram encaminhados para os cuidados de fim de vida, recebendo acompanhamento clínico regular e consultas mensais, durante as quais foram aplicados os instrumentos de avaliação.

4.5 IMPLANTAÇÃO DO CATETER PERIDURAL

Como a literatura disponível sobre a melhor técnica de implante do cateter peridural totalmente implantável é bastante escassa, a descrição se baseia na formação do autor e nas orientações do fabricante. Os procedimentos iniciais que foram seguidos na implantação de cateter totalmente implantável são os mesmos a serem observados nos casos de cateter percutâneo e/ou tunelizado externo. No entanto, a implantação de cateter totalmente implantável foi feita com o auxílio de arco cirúrgico, técnica radioscópica que permite obter imagens em tempo real do paciente por raio-X, que é necessária para confirmar de maneira mais eficaz a posição do

cateter no espaço peridural através da injeção de contraste não iônico e para confirmar a posição final da ponta do cateter.

Com o paciente posicionado em decúbito lateral, foi selecionado o nível da coluna lombar e o local em que o cateter foi introduzido (L2-L3 ou inferior). A marcação para a entrada da agulha foi feita na pele, no ponto de imagem radioscópica, sobre pedículo no nível de duas vértebras abaixo do ponto de entrada no espaço peridural. A área foi infiltrada com anestésico local (lidocaína 1%), sendo necessária punção com agulha de peridural 14G, no ponto de entrada escolhido para punção da pele (CELSITE, 2015).

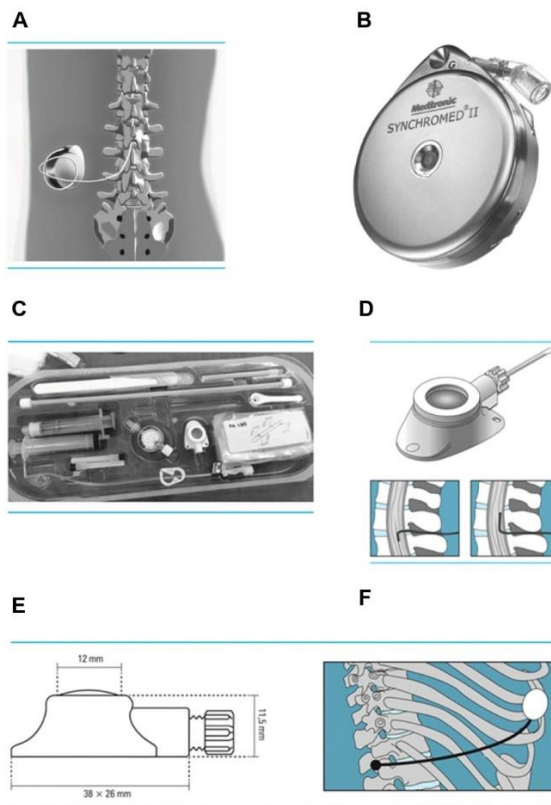
A agulha progrediu angulada de lateral para medial no sentido da linha média. Assim que a lâmina vertebral foi tocada, angulou-se o arco cirúrgico para perfil verdadeiro e agulha foi deslizada lentamente no sentido do ligamento amarelo do nível alvo pra entrada no espaço peridural (DE JONG; KANSEN, 1994). Com a imagem em perfil, foi verificada a perda da resistência do êmbolo da seringa pela técnica de Dogliotti, caracterizando a localização no espaço peridural, e posteriormente confirmado com a aplicação de contraste não iônico.

O cateter, que é radiotransparente, foi introduzido na agulha e alocado na posição escolhida de acordo com os dermatômos ou foi implantado no nível das lesões na coluna. No caso deste estudo, todos os cateteres foram implantados até a ponta ficar ao nível aproximado de T5-T6, confirmado novamente o posicionamento pela injeção de contraste não iônico. Posteriormente, fez-se uma pequena incisão na pele, ainda com a agulha para reduzir o risco de corte do cateter. A agulha foi retirada do local da punção enquanto o cateter foi fixado com pequeno dispositivo, normalmente na aponeurose do músculo paravertebral, com fio de sutura não absorvível, correspondente ao nível da punção da agulha.

A funcionalidade do cateter foi verificada prendendo-o ao dispositivo de acoplamento. O passo seguinte foi a tunelização do cateter até a borda inferior da décima segunda costela, onde foi alojada a câmara de injeção, fixada sobre a aponeurose do músculo transversal abdominal. Neste estudo, todos os cateteres foram fixados entre dois e quatro centímetros abaixo do rebordo costal da última costela (T12). O cateter foi cortado em ângulos retos, no comprimento desejado, permitindo a mobilidade do paciente. O dispositivo foi novamente verificado quanto à funcionalidade. Finalmente, a câmara de injeção foi suturada a aproximadamente 0,5 a 1 cm abaixo da superfície da pele.

A Figura 3 mostra os sistemas de cateteres peridurais totalmente implantáveis, que são constituídos por uma câmara de injeção, um mecanismo de fechamento de rosca, uma membrana de silicone autovedante e um cateter. O modelo utilizado neste estudo é o único disponível comercialmente com no país (Registro ANVISA: 80136990518).

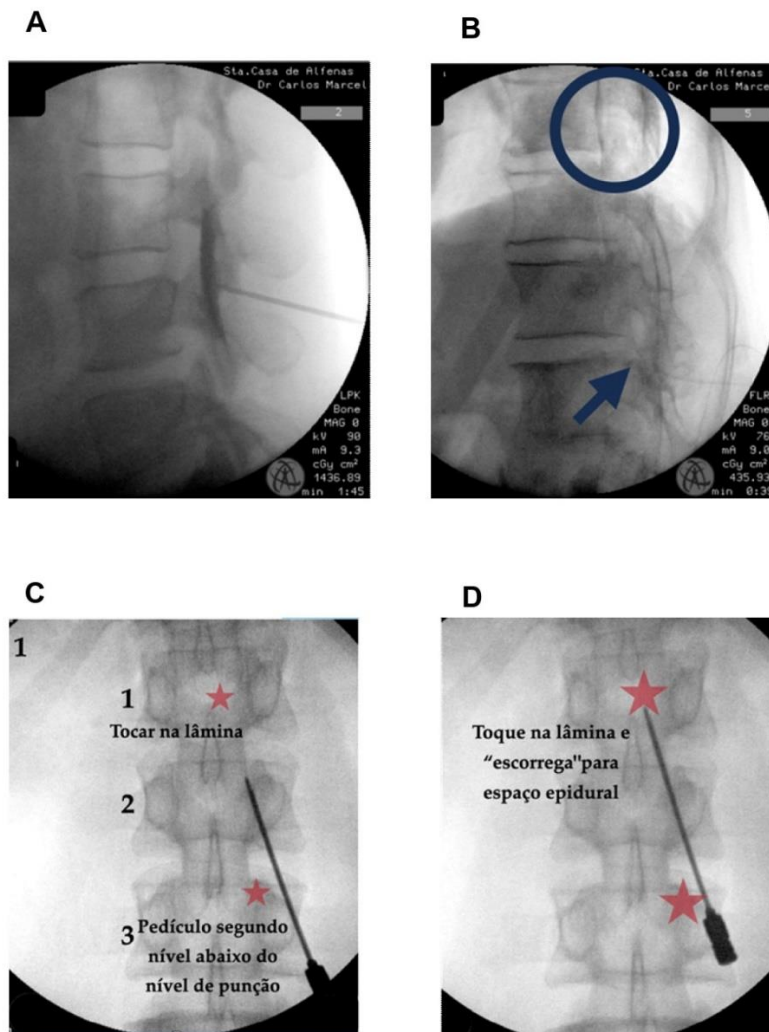
Figura 3 – Cateter Epidural



Fonte: *Braun®*.

Legenda: A) esquema figurativo de bomba intratecal implantada.
 B) bomba intratecal de infusão de fármacos.
 C) figura esquemática do porth e posição do cateter no espaço epidural.
 D) figura esquemática do porth e posição do cateter no espaço epidural com destaque ao porth.
 E) esquema figurativo do porth da punção.
 F) cateter epidural totalmente implantável usado no estudo

Figura 4 - Imagens de raio-X em tempo real da punção e introdução do cateter



Fonte: Do autor

- Legenda:
- A) contraste mostrando posição da agulha no espaço epidural.
 - B) contraste mostrando posição do cateter no espaço epidural.
 - C) técnica de punção em AP fase final de progressão tocando lâmina vértebra dois níveis acima da punção.
 - D) técnica de punção em AP fase inicial de progressão em direção a lâmina da vértebra dois níveis acima da punção

4.6 AVALIAÇÃO DOS PACIENTES PÓS-IMPLANTAÇÃO DO CATETER

Durante o acompanhamento do paciente em analgesia peridural são observados alguns parâmetros que podem ser indicativos tanto da eficácia quanto da segurança do tratamento (PASIN; SCHNATH, 2007; TIMBY BK, 2005). Medidas como a avaliação do nível de sedação e do escore de dor, por meio da escala visual analógica (EVA), por exemplo, servem como guias de ajuste de dose. A frequência e a amplitude da respiração podem indicar um quadro de depressão respiratória a porvir. A saturação de oxigênio sempre é monitorada (PASIN; SCHNATH, 2007; TIMBY BK, 2005). A aferição da frequência cardíaca e da pressão arterial podem detectar efeitos cardiovasculares como hipotensão, taquicardia, bradicardia. Bem como a avaliação das funções motoras e sensoriais podem detectar efeitos adversos devido à sobredose de analgésicos (PASIN; SCHNATH, 2007; TIMBY BK, 2005).

A monitorização dos pacientes do presente estudo foi mantida dentro de parâmetros que mantém a segurança e homeostase do paciente, a saber: saturação de oxigênio acima de 93%; pressão arterial até 20% acima ou abaixo da pressão basal, com limite que não seja menor que 50 mmHg de pressão diastólica e maior que 140 mmHg de pressão sistólica; a frequência cardíaca próxima a basal, sendo considerados sinais de alerta quando ultrapassa 20% do basal ou esteja abaixo de 50 batimentos por minutos ou acima de 100 batimentos por minuto. Vale ressaltar que cuidados pós-operatórios são obrigatórios em qualquer cirurgia, independente do porte, e obedecem protocolos já bem estabelecidos na literatura médica (BOER; TOUW; LOER, 2018).

Qualquer modificação na área de inserção do cateter serve como sinal de alerta para ocorrência de infecções nos sítios de implantação. Assim, nos pacientes submetidos ao implante foram observados a presença de eritema, calor, sensibilidade, secreção e edema. (PASIN; SCHNATH, 2007; TIMBY BK, 2005). Para evitar riscos, os pacientes foram observados quanto à perda da força, da sensibilidade e da motricidade, avaliados como presença de hematomas ou abscessos, uma vez que é importante ficar atento para a ocorrência de pequenos acidentes diários, como quedas da própria altura e dificuldades para segurar e manipular objetos (PASIN; SCHNATH, 2007; TIMBY BK, 2005).

As queixas de prurido podem ocorrer devido ao uso de opioides. Caso fosse necessário, eram utilizados anti-histamínicos para o controle desse efeito adverso. A

retenção urinária também pode ocorrer e deve ser observada por meio do controle do volume urinário. Pacientes que ultrapassavam seis horas sem micção espontânea poderiam ser submetidos a sondagem vesical de alívio (PASIN; SCHNATH, 2007; TIMBY BK, 2005).

4.7 TREINAMENTO DO PROFISSIONAL DE ENFERMAGEM PARA ADMINISTRAÇÃO DA MEDICAÇÃO NO GRUPO INTERVENÇÃO

Devido aos cuidados necessários (item 4.6), foram desenvolvidos protocolos de treinamento e de dispensação de medicamentos para os pacientes que foram randomizados para o grupo intervenção. Após o procedimento, o paciente foi encaminhado para cuidados em enfermaria da Santa Casa de Alfenas, com o dispositivo implantável puncionado com uma agulha de huber e curativo asséptico. Durante dois a três dias, os fármacos foram administrados pela equipe de enfermagem do hospital, em doses, conforme o protocolo deste estudo. Após este período, a agulha de huber foi retirada e o dispositivo utilizado de maneira habitual por punção percutânea.

Um(a) profissional de enfermagem com acesso ao paciente, como por exemplo da Estratégia de Saúde da Família ou cuidador, recebeu treinamento presencial para diluição das medicações e aplicação antes da alta. Este treinamento foi realizado pela enfermeira responsável pelo serviço de dor da Santa Casa de Alfenas. O profissional treinado pela equipe só foi considerado apto após realizar sob supervisão, todo processo de diluição e aplicação sem auxílio da equipe.

Para cada dose aplicada, a diluição foi realizada em uma seringa de 10 mL, de maneira asséptica e estéril, pela combinação de uma ampola de morfina de 2 mL (1 mg/mL - 2 mg dose total), 3 mL de ropivacaína 0,75% (22,5 mg dose total) e 5 mL de soro fisiológico 0,9%. Em seguida, realizou-se a assepsia do local de punção com clorexidine alcoólico 2%. Com luva estéril, foi realizada palpação do dispositivo e identificado o ponto mediano onde se localiza o ponto de punção, no qual foi realizada uma pequena punção na pele para o botão anestésico com 1 mL de lidocaína a 1%.

A seringa, com solução analgésica, foi então conectada numa agulha 25x7 mm e, a punção realizada com dispositivo firmemente seguro entre os dedos indicador e polegar. A agulha foi então introduzida até resistência impenetrável, com posterior injeção da solução analgésica dentro da seringa de forma lenta, na velocidade de 1,0

mL por minuto, observando-se as reações clínicas do paciente e o relato de sensação de algumas parestesias nas costas e posteriormente alívio a dor.

Para alta hospitalar, cada paciente recebeu um kit composto de dez ampolas de morfina 2 mg (1 mg/mL), 5 frascos de ropivacaína 0,75%, 15 seringas de 10 mL, 15 pares de luvas estéril, uma caixa de luva procedimento, dois frascos de clorexidene alcoólico 2%, curativos e pacotes de gazes.

Os fracos de ropivacaína, conforme descrição na bula, são de uso único diário e devem ser desprezados mesmo com medicação restante. Portanto, o(a) profissional de enfermagem foi orientado a desprezar o restante do frasco após este prazo e realizar novas aplicações com novo frasco. Todos os medicamentos e materiais foram doados ao paciente.

4.8 ADESÃO E A EFICÁCIA DO TRATAMENTO

A adesão e a eficácia do tratamento foram avaliadas pelos indicadores: tempo de permanência dos pacientes no estudo (em dias) e pela saída do estudo.

Foram categorizados quatro motivos de saída do estudo: 1- óbito; 2- desistência; 3- intolerância ao tratamento; e 4- tratamento insuficiente. A intolerância ao tratamento ocorreu quando os pacientes apresentaram efeitos adversos incapacitantes e persistentes. O tratamento foi considerado insuficiente quando não houve controle efetivo da dor e os pacientes eram elegíveis a outras terapias para tratamento da dor disponíveis na Clínica de Controle da Dor e Cuidados Integrados da Santa Casa de Alfenas.

O tratamento foi considerado como eficaz quando os pacientes conseguiram continuar no estudo, com os protocolos de tratamento propostos para cada grupo experimental, até o óbito. Foi considerado como falha do tratamento casos de tratamento insuficiente ou intolerância. Os casos de desistência não foram categorizados como eficaz ou falha.

4.9 COLETA DE DADOS

Os questionários de avaliação foram aplicados por profissional treinado de acordo com o descrito no desenho experimental, sendo os dados registrados em prontuários. Durante todo tratamento os pacientes tiveram canal aberto para avaliação e consultas dentro do serviço da Santa Casa de Alfenas. O questionário sociodemográfico pode ser consultado no Anexo III.

4.9.1 EVA

Os pacientes foram abordados com a figura da EVA (Figura 5) e foi feita a seguinte pergunta: “Qual a intensidade da sua dor nesse momento? Indique uma das marcas abaixo para mostrar o quanto está ruim a dor”. O paciente então indicou um valor numérico entre 0 (zero) e 10, em que zero indica ausência de dor e o 10, presença de dor intensa.

Figura 5 - Escala visual analógica (0-100 mm)



Fonte: TEIXEIRA *et al.*, 2011

4.9.2 KPS, ECOG, PPS e PPI

A situação clínico-funcional dos pacientes foi avaliada por profissional treinado de acordo com as escalas KPS, ECOG, PPS e PPI, que são complementares (Anexo IV).

Para KPS, os pacientes foram divididos em três grupos: A (descrito como 1 para análise estatística) – escores de 80 a 100%, quando o paciente está apto para exercer suas atividades normalmente e trabalhar, não sendo necessário nenhum cuidado especial; B (descrito como 2 para análise estatística) – escores de 50 a 70%, quando o paciente está inapto para trabalhar, é capaz para viver em casa, cuidar da maioria das necessidades pessoais e necessita de um grau variável de assistência; e C (descrito como 3 para análise estatística) – escores de 10 a 40%, quando o

paciente é incapaz de cuidar de si mesmo, requer assistência equivalente à hospitalar e a doença pode estar progredindo rapidamente.

Para ECOG, os pacientes receberam pontuação entre 0 (zero) e 5 (cinco), sendo 0 quando está completamente ativo e capaz de realizar todas as suas atividades sem restrição e 5 em caso de óbito. Para PPS, os pacientes receberam pontuação de 0 (zero) a 100, sendo zero em caso de óbito e 100 quando o paciente apresentava completa deambulação, atividade e trabalho normal, sem evidência de doença, completo autocuidado, ingestão normal e completo nível de consciência.

O PPI considera os escores do PPS, além de sintomas como delirium, dispnéia em repouso e edema, bem como a ingestão oral. Os pacientes foram divididos em três grupos: grupo A ($PPI \leq 2,0$; descrito como 1 para análise estatística), com sobrevivência estimada maior que 6 semanas; grupo B ($2,0 < PPI \leq 4,0$; descrito como 2 para análise estatística), com sobrevivência estimada entre três e seis semanas e grupo C ($PPI > 4,0$; descrito como 3 para análise estatística), com sobrevivência estimada menor que três semanas.

4.9.3 ESAS

Foi solicitado aos pacientes que considerassem as últimas 24 horas e que pontuassem os seguintes sintomas em uma escala de 0 (zero) a 10, sendo zero ausência do sintoma e o 10, máxima intensidade: dor, cansaço, náusea, tristeza, ansiedade, sonolência, apetite, sensação de bem-estar, falta de ar e sono.

A análise estatística foi realizada para cada sintoma de maneira independente, sendo também considerado o cálculo global da escala. O ESAS pode ser consultado no Anexo V.

4.9.4 EORTC QLQ-30

O EORTC QLQ-30 pode ser consultado no Anexo VI. Para o cálculo dos escores foi preciso seguir a divisão em três escalas do questionário, a saber:

1. Escala global do estado de saúde, que enfoca os aspectos da saúde e da qualidade de vida. Foi calculado utilizando-se as questões 29 e 30.
2. Escala funcional, que engloba os aspectos físicos, de desempenho, emocional, cognitivo e social. Foi calculado utilizando-se as questões 1 a 7 e 20 a 27.

3. Escala de sintomas, que abordam questões sobre fadiga, náuseas e vômitos, dor, dispneia, insônia, obstipação, diarreia, perda de apetite e dificuldades financeiras. Foi calculado utilizando-se as questões 8 a 19 e 28.

As perguntas 6 a 28 são respondidas de acordo com as condições do paciente durante a última semana. Com exceção da escala de saúde global, as respostas são apresentadas em forma de escala Likert e seguem a pontuação que varia de 1 a 4, onde 1 significa “não” e 4 significa “muito”. A escala de saúde global é composta por duas perguntas, que pedem ao paciente que classifique sua saúde geral e qualidade de vida na última semana, por meio de uma nota que varia de 1 a 7 sendo 1 péssima e 7, ótima.

Através de uma transformação linear, os escores brutos são padronizados e obtidos os escores relativos, que variam de 0 a 100. Para o cálculo de cada escala, primeiramente é feita a média de pontuação para cada uma delas. A partir desta média tira-se um ponto e divide-se pela amplitude máxima da pontuação.

No caso da escala funcional, para ter uma direção positiva, antes de multiplicar por 100, a escala é revertida (1-escala). Assim, após os cálculos, quanto maior a escala funcional, melhor a qualidade de vida. Para o estado de saúde global o zero representa o pior estado da qualidade de vida e 100 representa a melhor qualidade de vida. Ao contrário, para as escalas de sintomas, quanto mais alto o escore (máximo 100), pior será a intensidade dos sintomas ou problemas e pior será a qualidade de vida (FAYERS; BOTTOMLEY, 2002).

O princípio de cotação destas escalas é o mesmo em todos os casos:

a) estimar a média dos itens que contribuem para a escala (Raw Score);

$$\text{Raw Score} = \text{RS} = (I_1 + I_2 + \dots + I_n) / n;$$

b) usar uma transformação linear para tornar padrão o Raw Score, de forma que o mesmo varie entre 0 e 100.

Resumo de fórmulas a aplicar na cotação:

- escalas funcionais: $S = 1 - (\text{RS} - 1) / \text{Range} \times 100$;

- escalas de sintomas / itens: $S = (\text{RS} - 1) / \text{Range} \times 100$;

- estado de saúde global / QOL: $S = (\text{RS} - 1) / \text{range} \times 100$.

O EORTC QLQ-30 também foi analisado de acordo com a “Diferença Mínima Clinicamente Importante”. Para tanto, realizou-se a subtração entre os valores da média para cada indivíduo na Fase basal e cada uma das Fases. Dessa forma, foi possível classificar como piora clínica, em casos de redução de mais de 10 pontos na

qualidade de vida ou aumento de mais de 10 pontos na escala de sintomas; estável em casos de diferença entre -10 e 10; e melhora clínica, em casos de aumento de mais de 10 pontos na escala de qualidade de vida ou redução de mais de 10 pontos nas escalas de sintomas (DE OLIVEIRA FARIA *et al.*, 2022).

4.10 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os pacientes foram avaliados em diferentes endpoints (final das Fases 1, 2 e 3) em relação aos valores basais dentro mesmo grupo experimental (*). Realizou-se também a comparação entre grupos dentro de cada Fase do estudo (#). Os dados foram considerados significativamente diferentes se $p < 0,05$.

O teste de Mann-Whitney foi utilizado para comparar o tempo de permanência em dias dos indivíduos no estudo entre os grupos Controle e Intervenção. Em seguida, foi realizado os testes Exato de Fisher para comparação da evolução entre os grupos em relação ao motivo de saída do estudo, tanto considerando todos os desfechos possíveis (óbito, desistência, não tolerou o tratamento e tratamento insuficiente), bem como com o desfecho resumido (Falha, para tratamento insuficiente ou intolerância e eficaz, caso o tratamento tenha ocorrido até o óbito do paciente). Para o segundo teste, também foi calculado a Odds Ratio (Razão de chance) de falha entre os grupos com o devido intervalo de confiança. Por fim, foi conduzida uma análise de sobrevida com desfecho 'saída do estudo', medida por Fase, com objetivo de avaliar o número de Fases de permanência entre os grupos.

Para cada variável – EVA, KPS, ECOG, PPS, PPI, ESAS (1 a 10 e global) e EORTC QLQ-30 (todas as variáveis) – foram realizados 10 testes de comparação, sendo seis testes de comparação pareada (entre as Fases '0 e 1', '0 e 2' e '0 e 3' dentro do grupo controle e as mesmas comparações dentro do grupo intervenção) e quatro testes de comparação independente, analisando as diferenças entre os grupos Controle e Intervenção nas Fases basal, 1, 2 e 3.

Para as comparações pareadas, foi testada a normalidade das variáveis pelo teste de Shapiro-wilk. Para as variáveis cuja normalidade foi suportada pelo teste, foi conduzido Teste-t pareado, caso contrário, o teste não paramétrico de Wilcoxon. Para as comparações independentes, foram conduzidos Testes-t independentes ou teste de Mann-Whitney, a depender da mesma suposição. Para a variável ESAS 10 não foi

possível analisar comparações pareadas por não haver indivíduos suficientes com dados diferentes em duas Fases diferentes.

5 RESULTADOS

5.1 ANÁLISE DOS DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS

A Tabela 3 mostra os dados referentes à caracterização sociodemográfica da população do estudo ($n = 32$). A população é majoritariamente feminina, tendo 20 mulheres e 12 homens. O grau de escolaridade variou entre nunca frequentou a escola, 1º grau incompleto e ensino superior, sendo que a maioria dos pacientes possuíam primeiro grau incompleto. A maioria dos pacientes é casado (a), etnia branca, renda de um a três salários-mínimos por mês e situação laboral aposentado(a).

Tabela 3 - Caracterização sociodemográficos da população do estudo referente aos pacientes dos grupos controle ($n = 15$) e intervenção ($n = 17$)

(continua)

Variável	Categoria	Pacientes			
		Controle		Intervenção	
		n	%	n	%
Sexo	Feminino	11	73,3	9	52,9
	Masculino	4	26,7	8	47,1
Escolaridade	1º grau incompleto	8	53,3	9	52,9
	1º grau completo	1	6,7	2	11,8
	2º grau incompleto	3	20,0	3	17,6
	2º grau completo	3	20,0	1	5,9
	Universitário incompleto	-	-	-	-
	Universitário completo	-	-	1	5,9
	Nunca foi a escola	-	-	1	5,9
Estado conjugal	Casado(a)	4	26,7	11	64,7
	Separado(a)/desquitado(a)/divorciado(a)	2	13,3	1	5,9
	Possui companheiro(a)	2	13,3	3	17,6
	Viúvo(a)	4	16,7	1	5,9
	Solteiro(a)	2	13,3	1	5,9

Tabela 3 - Caracterização sociodemográficos da população do estudo referente aos pacientes dos grupos controle (n = 15) e intervenção (n = 17)

(conclusão)

Variável	Categoria	Pacientes			
		Controle		Intervenção	
		n	%	n	%
Raça	Branca	8	53,3	11	64,7
	Parda	4	16,7	5	29,4
	Preta	3	20,0	1	5,9
Renda Familiar	Menos de um salário-mínimo	1	6,7	-	-
	De um a três salários-mínimos por mês	14	93,3	17	100
Situação Laboral	Aposentado(a)	9	60,0	11	64,7
	Licença Saúde(a)	2	13,3	4	23,5
	Empregado(a)	1	6,7	1	5,9
	Dona de casa	3	20,0	1	5,9

Fonte: Do autor

5.2 ANÁLISE CLÍNICA DOS PACIENTES

O Quadro 5 mostra uma análise clínica dos pacientes, com os diagnósticos, Índice de massa corpórea (IMC) de admissão, IMC de saída e fármacos adjuvantes utilizados pelos mesmos.

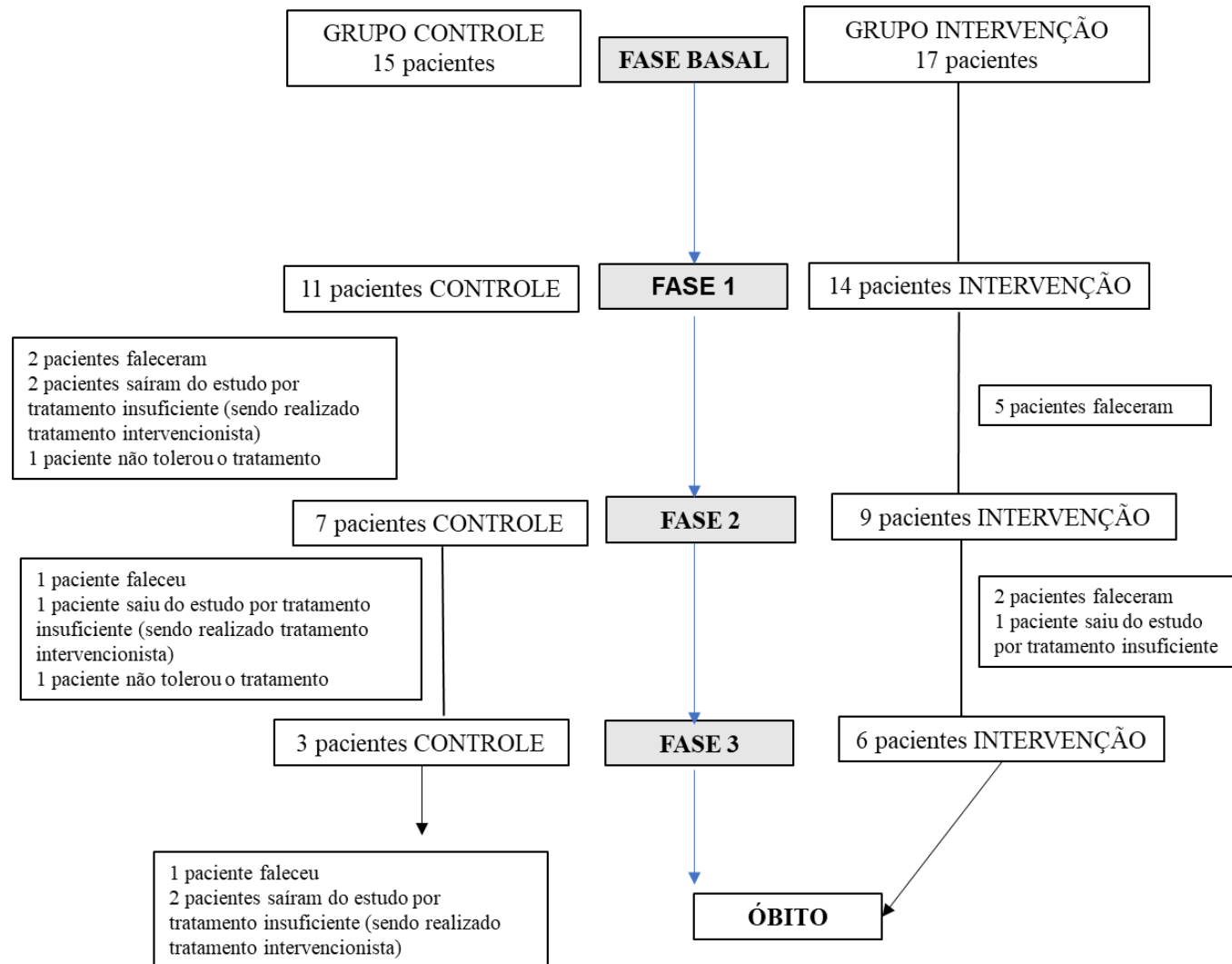
Quadro 5 – Dados clínicos dos pacientes.

Grupo	Diagnóstico	IMC Admissão	IMC final	Adjuvantes
Controle (N:15)	Sarcoma Pelve (metástase hepática) (1)	23,25	21,68	Pregabalina (14) Duloxetina (7) Dexametasona (1) Loperamida (2) Omeprazol (6) Laxante (12) Doxasosina (1) Ondansetrona (4) Quetiapina (2)
	Câncer colo uterino (metástase hepática) (1)			
	Adenocarcinoma de colón, reto e sigmoide (3)			
	Adenocarcinoma de pâncreas (4)			
	Câncer bexiga (metástase hepática) (1)			
	Câncer do endométrio (metástase hepática) (1)			
	Câncer gástrico (1)			
	Câncer do ovário (metástase hepática) (1)			
	Câncer de mama (metástase hepática) (1)			
	Câncer de próstata (1)			
Grupo Intervenção (N:17)	Câncer colo uterino (metástase hepática) (1)	23,9	24,0	Pregabalina (10) Duloxetina (9) Dexametasona (6) Omeprazol (4) Laxante (14) Ondansetrona (5) Quetiapina (1)
	Adenocarcinoma de colón, reto e sigmoide (10)			
	Câncer do endométrio (metástase hepática) (1)			
	Câncer gástrico (1)			
	Câncer do ovário (metástase hepática) (2)			
	Câncer Rim (Metástase hepática) (1)			
	Sarcoma fusocelular (metástase hepática) (1)			

Fonte: Do autor.

A Figura 6 representa o fluxograma dos pacientes entre as diferentes Fase do estudo, com a descrição do n em cada Fase, por grupo experimental, e o motivo da saída do estudo.

Figura 6 - Fluxograma dos pacientes nas diferentes Fases do estudo.

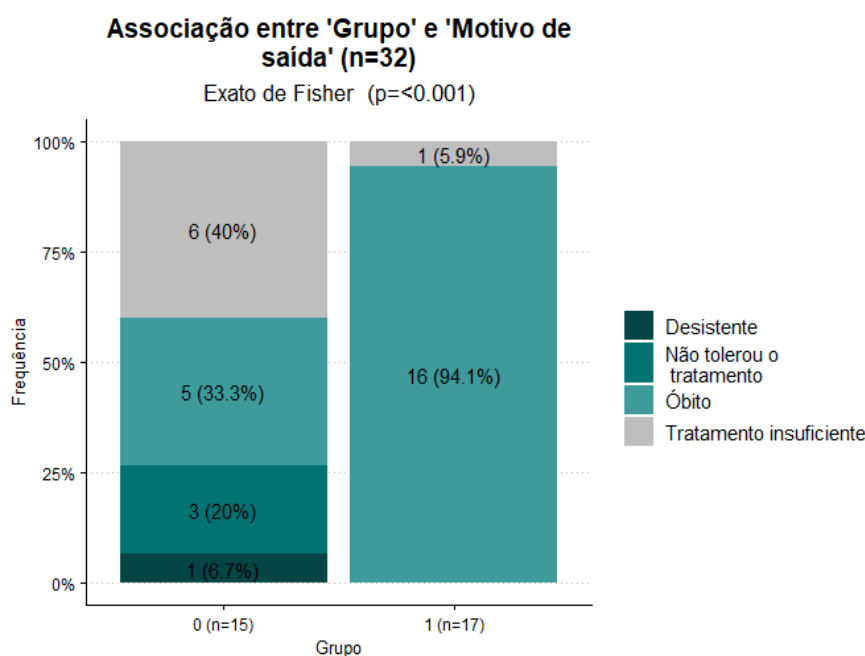


Fonte: Do autor.

5.3 ADESÃO E EFICÁCIA DO TRATAMENTO

A associação entre o grupo e o motivo de saída do estudo (Figura 7) foi testada através do teste Exato de Fisher, que encontrou evidências para rejeitar a hipótese de ausência de associação, ou seja, os desfechos foram diferentes entre os grupos ($p < 0,001$), sendo que o desfecho “óbito” foi mais frequente no grupo intervenção e os desfechos “não tolerou o tratamento” e “tratamento insuficiente” foram mais frequentes no grupo controle.

Figura 7 – Associação entre grupo e motivo de saída do estudo.



Fonte: Do Autor.

Legenda: Grupo controle (0); Grupo intervenção (1).

Para a análise da eficácia ou falha do tratamento, o indivíduo desistente foi eliminado, sendo considerado como Eficaz o desfecho “óbito” e como Falha os desfechos “não tolerou o tratamento” e “tratamento insuficiente”. A associação entre as variáveis foi testada através do teste Exato de Fisher, que encontrou evidências para rejeitar a hipótese de ausência de associação. A Tabela 4 e a Figura 8 mostram os resultados obtidos, sendo que no grupo controle o tratamento foi eficaz em 35,71% dos pacientes, enquanto no grupo intervenção, em 94,12%, com diferença estatística entre os grupos ($p < 0,001$). O cálculo da razão de chances (*Odds ratio* - OR) para o desfecho “Falha” no grupo controle foi de 1,8 (9/5), e de 0,06 (1/16) no grupo

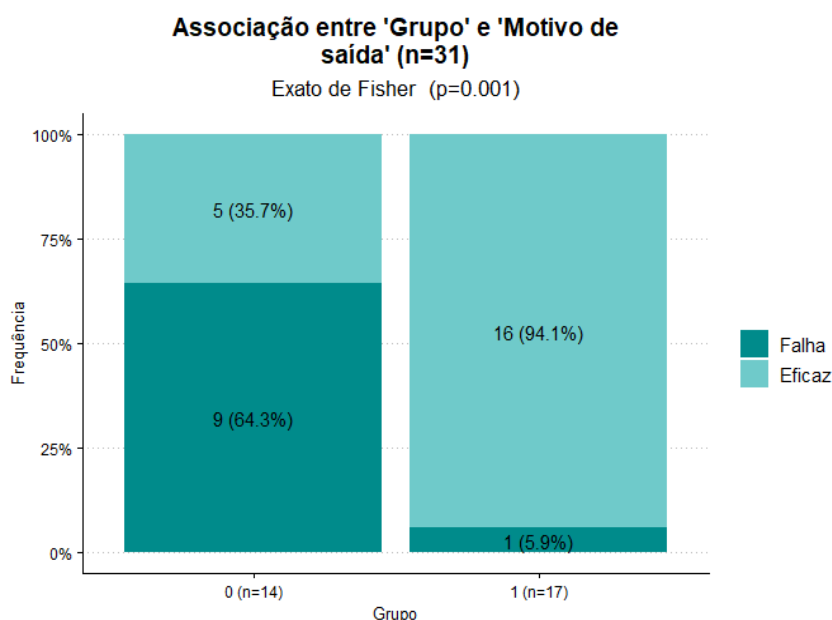
intervenção, indicando que há 28,8 vezes mais chance de ocorrer falha do tratamento no grupo controle do que no grupo intervenção.

Tabela 4 – Eficácia do tratamento nos grupos controle e intervenção.

Característica Grupo (31)	Geral	Eficaz	Falha	OR Falha	p-valor
Controle	14	5 (35,71%)	9 (64,29%)	1,8	0,001**
Intervenção	17	16 (94,12%)	1 (5,88%)	0,06	

Fonte: Do Autor.

Figura 8 – Eficácia do tratamento nos grupos controle e intervenção.



Fonte: Do Autor.

Legenda: Grupo controle (0); Grupo intervenção (1).

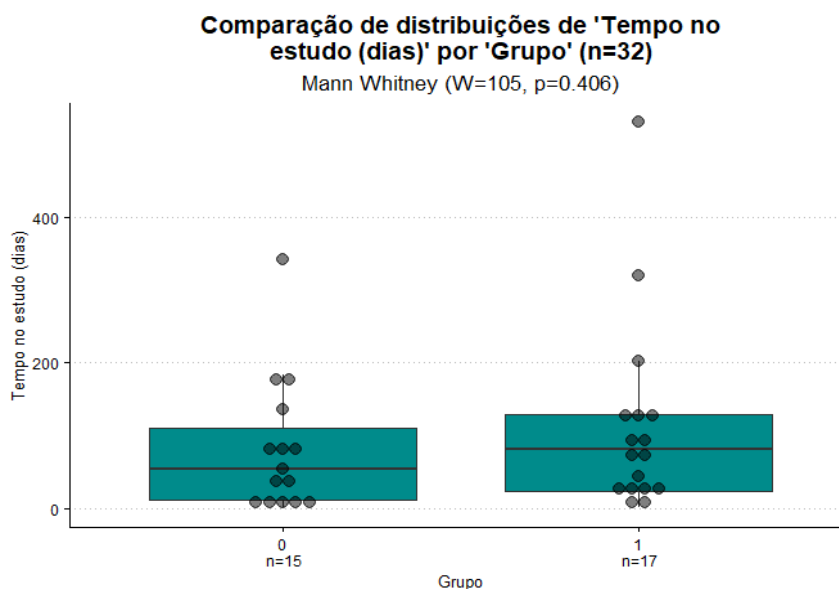
A Tabela 5 e a Figura 9 mostram o tempo de permanência no estudo para os grupos controle e intervenção. Não foi encontrado evidência estatística através do teste de Mann Whitney para rejeitar as distribuições de tempo no estudo (dias) dos grupos ($W=105$, $p=0,406$). Cabe destacar que através do teste de Shapiro-Wilk, com p-valor menor que 0,05 rejeitou-se a normalidade da distribuição dos dois grupos (0 - $W=0,82$, $p=0,006^{**}$, 1 - $W=0,74$, $p<0,001^{***}$), o que justifica a realização do teste Mann-Whitney ao invés do tradicional Teste-t.

Tabela 5 – Tempo de permanência no estudo (dias) para os grupos controle e intervenção.

Característica Grupo (32)	N	Min-Máx	Q1-Q3	Mediana	Média	DP	p-valor
Controle	15	1-342	12-109,5	54	81,6	93.57	0,406 (r=-0,1)
Intervenção	17	1-530	24-129	81	113,59	133.88	

Fonte: Do Autor.

Figura 9 – Tempo de permanência no estudo (dias) para os grupos controle e intervenção.



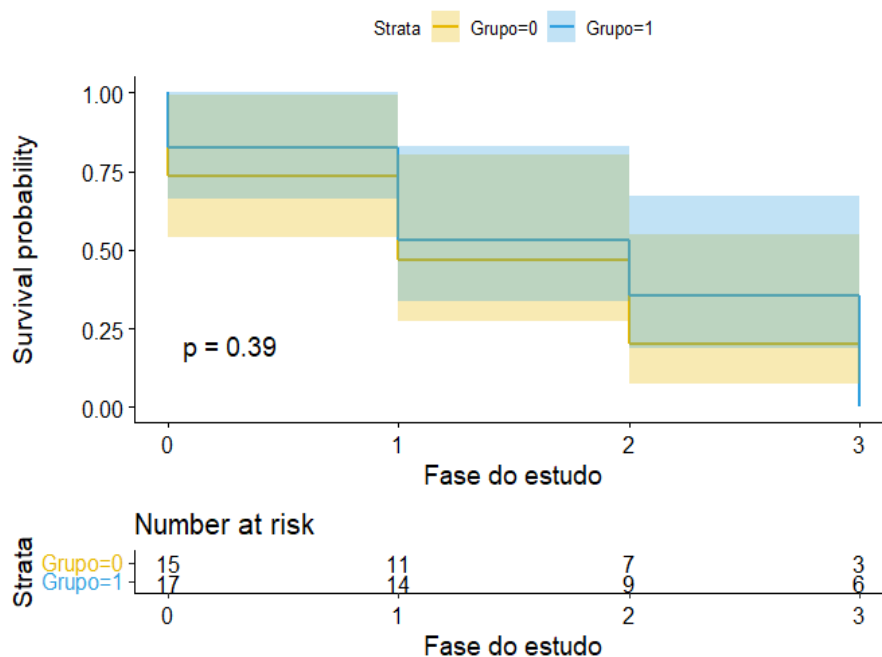
Fonte: Do Autor.

Legenda: Grupo controle (0); Grupo intervenção (1).

Na análise de sobrevivência (Figura 10) não foi observada diferença estatística no número de Fases no estudo entre o grupo controle e o grupo intervenção ($p=0,39$).

A curva de sobrevivência foi ajustada para o grupo controle e para o grupo intervenção, em que o desfecho de interesse é a saída do estudo, o que ocorreu em 100% dos participantes, e o tempo foi contado por número de Fases participadas no estudo.

Figura 10 – Análise de sobrevida considerando saída do estudo e número de Fases participadas.



Fonte: Do Autor.

5.4 ANÁLISE DOS QUESTIONÁRIOS

5.4.1 EVA

A Tabela 6 mostra a análise quantitativa para os valores de EVA dentro do mesmo grupo experimental (controle ou intervenção) em relação ao valor basal e entre os grupos em cada Fase do estudo. Para o grupo controle, a variável EVA foi estatisticamente diferente na Fase 1 em relação à Fase basal ao nível de 5% de significância usando o teste de Wilcoxon ($V=49$, $p=0,031$), com *effect size* =0,66, que pode ser considerado um efeito grande. Para o grupo intervenção, houve diferença estatística na Fase 1 ($V=95,5$; $p=0,007$, com *effect size* =0,73) e na Fase 2 ($V=34,5$; $p=0,024$, com *effect size* =0,82) em relação à Fase basal, com teste de Wilcoxon e nível de 5% de significância.

Nas comparações entre os grupos, o grupo intervenção apresentou um valor maior de EVA do que o grupo controle na Fase basal (Mann Whitney $W=67$, $p=0,021$). Nenhuma outra diferença estatística foi observada intra ou intergrupos. A Figura 11 mostra os gráficos *bloxplot* dos resultados que apresentaram diferenças estatísticas para a variável EVA.

Tabela 6 - Intensidade da dor de acordo com EVA nos grupos controle ou intervenção nas diferentes Fases do estudo. Dados apresentados em Mediana/Média/DP (n).

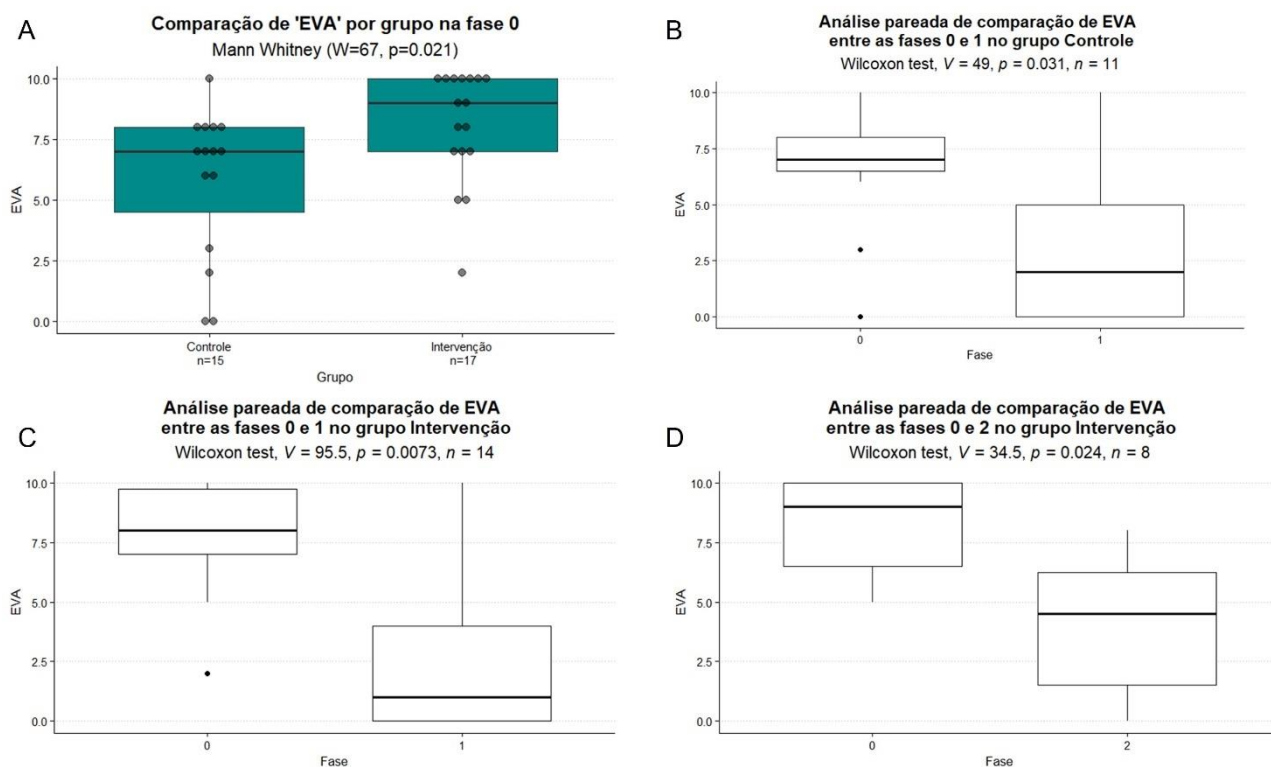
Grupo	Basal Mediana/Média/ DP (n)	Fase 1 Mediana/Média/ DP (n)	Fase 2 Mediana/Média/ DP (n)	Fase 3 Mediana/Média/ DP (n)
Controle	7/5,8/3,08 (15)#	2/3,27/3,47 (11)*	5/4,4/3,78 (5)	7/6,33/2,08 (3)
Intervenção	9/8,06/2,33 (17)	1/2,93/3,69 (14)**	4,5/4/3,07 (8)*	4/4,67/3,93 (6)

Fonte: Do autor.

Legenda: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ em relação ao basal do mesmo grupo;

.....# $p < 0,05$ em relação ao grupo controle (na mesma Fase).

Figura 11 - Intensidade da dor pela EVA que apresentaram diferenças estatísticas.



Fonte: Do autor

Legenda: A) grupo intervenção em relação ao grupo controle na Fase basal.

B) fase 1 em relação à basal no grupo controle.

C) fase 1 em relação à basal no grupo intervenção.

D) fase 2 em relação à basal no grupo intervenção.

5.4.2 KPS, ECOG, PPS e PPI

A Tabela 7 mostra a comparação entre os diferentes *endpoints* (final das Fases 1, 2 e 3, respectivamente) em relação aos valores basais para o grupo controle e para

o grupo intervenção, bem como a comparação entre grupos dentro de cada Fase para as análises de KPS, ECOG, PPS e PPI.

Nenhuma diferença estatística foi observada entre as Fases no grupo controle ou entre os grupos em diferentes Fases. No grupo intervenção houve aumento dos escores da KPS na Fase 1 em relação a Fase basal ao nível de 5% de significância usando o teste de Wilcoxon ($V=0$, $p=0,037$), com *effect size* =0,6, que pode ser considerado um efeito grande. Além disso, houve diminuição estatística nos escores de PPS na Fases 1 ($V=36$, $p=0,014$, com *effect size* =0,74) e 2 ($V=21$, $p=0,034$, com *effect size* =0,83) em relação à Fase basal ao nível de 5% de significância usando o teste de Wilcoxon. Os efeitos observados também podem ser considerados grandes. As demais comparações no grupo intervenção não foram estatisticamente significativas. A Figura 12 mostra os gráficos *bloxplot* dos resultados que apresentaram diferenças estatísticas para as variáveis KPS e PPS.

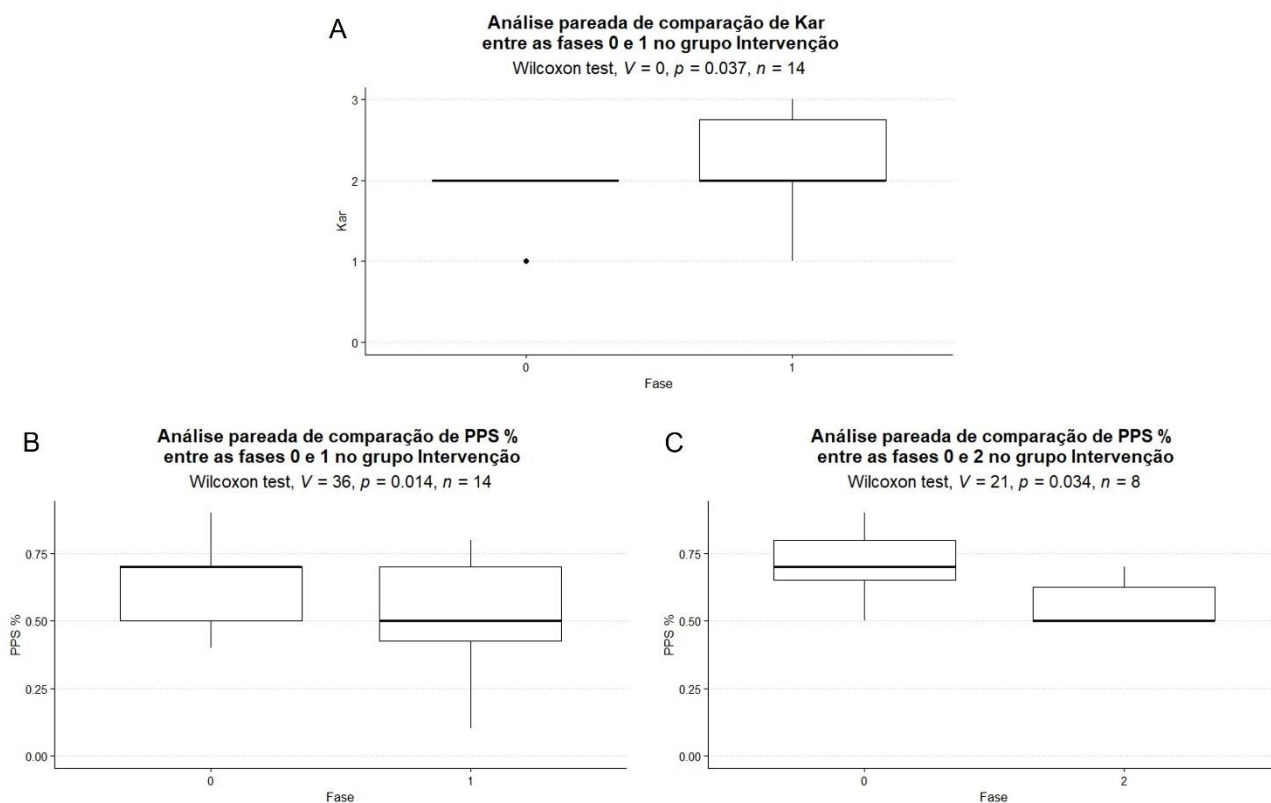
Tabela 7 - KPS, ECOG, PPS e PPI nos grupos controle ou intervenção nas diferentes fases do estudo. Dados apresentados em Mediana/Q1-Q3 (n). C: grupo controle. I: grupo intervenção

Escala	Grupo	Basal Mediana/ Q1-Q3 (n)	Fase 1 Mediana/ Q1-Q3 (n)	Fase 2 Mediana/ Q1-Q3 (n)	Fase 3 Mediana/ Q1-Q3 (n)
ECOG	C	2/1-2 (15)	2/1,5-2,5 (11)	2/2-3 (5)	2/2-3 (3)
	I	2/2-3 (17)	2/2-3 (14)	2/2-3 (8)	3/3-3,75 (6)
KPS	C	2/1-2 (15)	2/1,5-2 (11)	2/2-3 (5)	2/2-3 (3)
	I	2/2-2 (17)	2/2-2,75 (14)*	2/2-2 (8)	2/2-2,75 (6)
PPI	C	1/1-1,5 (15)	2/1-2,5 (11)	2/2-2 (5)	2/2-2,5 (3)
	I	2/1-2 (17)	3/1-3 (14)	2/1-2,25 (8)	3/3-3 (6)
PPS	C	70/60-80 (15)	60/50-70 (11)	60/40-70 (5)	50/40-50 (3)
	I	70/50-70 (17)	50/43-70 (14)*	50/50-62 (8)*	40/40-48 (6)

Fonte: Do Autor

Legenda: * $p<0,05$; em relação ao basal do mesmo grupo.

Figura 12 – Variáveis KPS e PPS com diferença estatística no grupo intervenção.



Fonte: Do autor.

Legenda: A) KPS Fase 1 em relação à basal no grupo intervenção.
B) PPS Fase 1 em relação à basal no grupo intervenção.
C) PPS Fase 2 em relação à basal no grupo intervenção.

5.4.3 ESAS

A Tabela 8 mostra a comparação dos valores da ESAS nos grupos controle e intervenção nas Fases 1, 2 e 3 em relação à Fase basal do mesmo grupo, bem como a comparação entre grupos em cada Fase do estudo.

No grupo controle houve diminuição dos escores de cansaço ($V=34$; $p=0,028$, com *effect size* =0,68) e de tristeza ($V=36$; $p=0,014$, com *effect size* =0,82) na Fase 1 em relação à Fase basal ao nível de 5% de significância usando o teste de Wilcoxon. Os efeitos observados são considerados grandes.

No grupo intervenção houve aumento dos escores de cansaço nas Fases 1 ($V=17$; $p=0,049$, com *effect size* =0,54) e 2 ($V=1,5$; $p=0,041$, com *effect size* =0,75) em relação à Fase basal na comparação pareada pelo teste de Wilcoxon. Além disso, houve aumento nos escores de sonolência na Fase 1 em relação à Fase basal ao nível de 5% de significância usando o teste de Wilcoxon ($V=0$; $p=0,006$), com *effect size* =0,81, que pode ser considerado um efeito grande. A análise geral da ESAS

mostrou aumento dos escores na Fase 1 em relação à Fase basal no grupo intervenção ao nível de 5% de significância usando o teste de Wilcoxon ($V=19,5$; $p=0,041$), com *effect size* =0,55, que também pode ser considerado um efeito grande.

A análise intergrupo mostrou que os escores do grupo intervenção foram maiores em relação ao grupo controle para dor na Fase basal (Mann Whitney $W=54,5$; $p=0,006$) e para cansaço na Fase 1 (Mann Whitney $W=36$; $p= 0,025$). Nenhuma outra diferença estatística foi observada intra ou intergrupos. A Figura 13 mostra os gráficos *bloxplot* dos resultados que apresentaram diferenças estatísticas para as variáveis da ESAS.

Tabela 8 - ESAS nos grupos controle ou intervenção nas diferentes fases do estudo
Dados apresentados em Mediana/Média/DP (n). C: grupo controle. I: grupo intervenção
(continua)

Escala	Grupo	Basal Mediana/ Média/DP (n)	Fase 1 Mediana/ Média/DP (n)	Fase 2 Mediana/ Média/DP (n)	Fase 3 Mediana/ Média/DP (n)
Dor	C	5/4,27/3,22 (15)##	2/2,82/3,54 (11)	5/6/4,18 (5)	8/7,33/3,06 (3)
	I	9/7,35/3,24 (17)	2/3,93/4,48 (14)	6,5/5,5/3,7 (8)	7/6,17/3,25 (6)
Cansaço	C	5/4,67/3,56 (15)	5/3,27/3,23 (11)*#	7/7/2,24 (5)	7/7,33/2,52 (3)
	I	5/5/3,54 (17)	7/6,36/2,56 (14)*	8/7,75/1,98 (8)*	8/6,67/3,44 (6)
Náusea	C	3/3,27/3,33 (15)	2/3,18/3,16 (11)	7/6/3,81 (5)	7/6,67/1,53 (3)
	I	4/4,18/4,07 (17)	3,5/4,6/4,54 (14)	3/3,62/4,07 (8)	4/5/4,29 (6)
Tristeza	C	3/4,07/3,69 (15)	0 2/3,1 (11)*	4/3,4/3,71 (5)	7/7,33/2,52 (3)
	I	2/3,35/3,52 (17)	4,5/4,4/3,95 (14)	0,5/3,25/4,5 (8)	3,5/4,67/4,1 (6)
Ansiedade	C	8/5,33/4,15 (15)	5/4,36/3,78 (11)	4/4,4/3,65 (5)	5/4/3,61 (3)
	I	6/5/4,15 (17)	6/5,21/3,93 (14)	6,5/5,8/3,96 (8)	6/6,17/2,64 (6)

Tabela 8 - ESAS nos grupos controle ou intervenção nas diferentes Fases do estudo
 Dados apresentados em Mediana/Média/DP (n). C: grupo controle. I: grupo intervenção
 (conclusão)

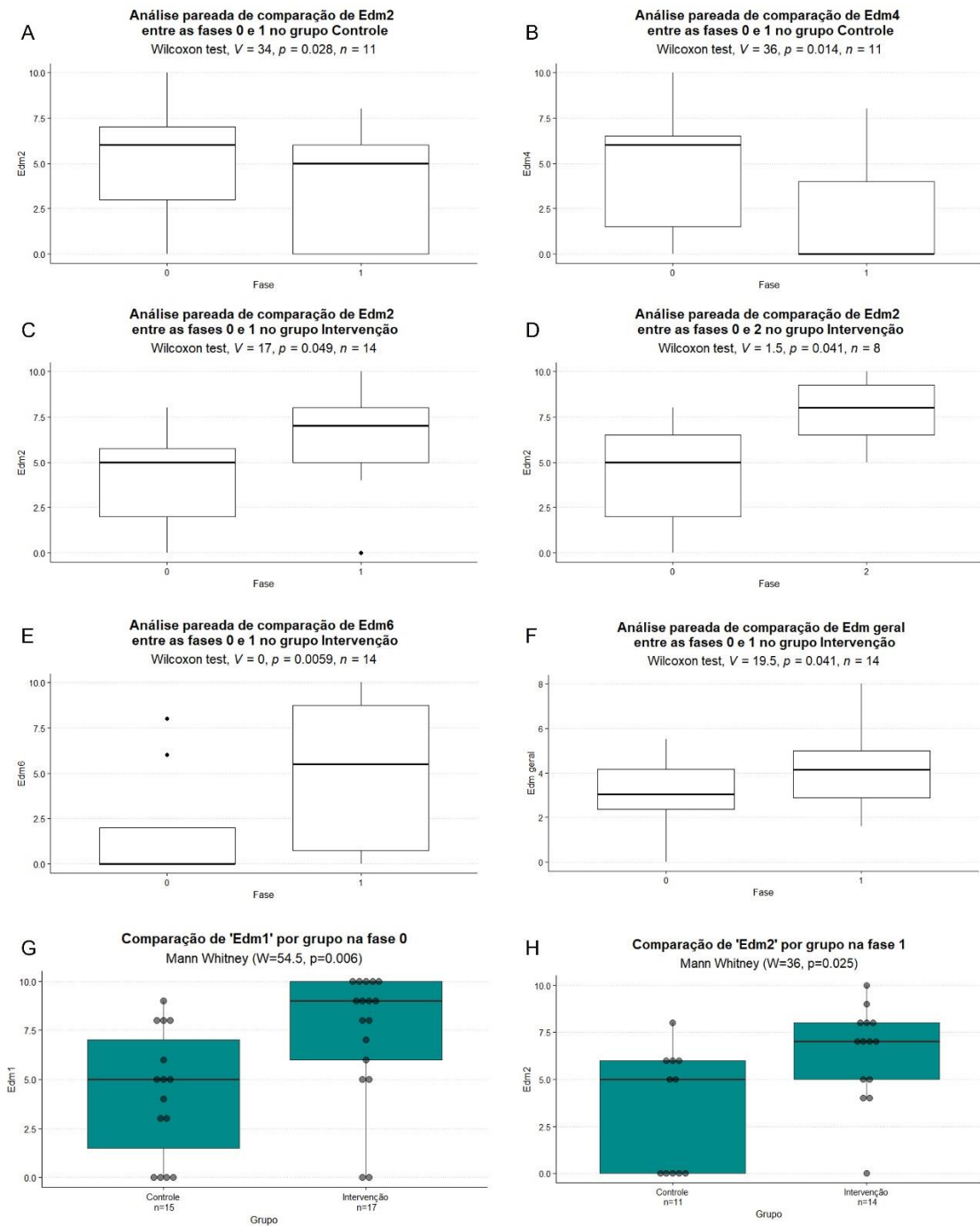
Escala	Grupo	Basal Mediana/ Média/DP (n)	Fase 1 Mediana/ Média/DP (n)	Fase 2 Mediana/ Média/DP (n)	Fase 3 Mediana/ Média/DP (n)
Sonolência	C	0/2,07/3,75 (15)	0/2,55/4,03 (11)	0/1,4/3,13 (5)	7/5/4,36 (3)
	I	0/1,76/2,82 (17)	5,5/5,1/3,98 (14)**	5/4,75/4,06 (8)	4/4,83/4,36 (6)
Apetite	C	0/3,4/4,14 (15)	2/3,27/3,85 (11)	6/6,2/3,35 (5)	8/7,33/2,08 (3)
	I	4/3,76/3,63 (17)	4/4/3,4 (14)	4/4,5/3,7 (8)	4/5 4,83/5 (6)
Sensação bem-estar	C	0/1,27/3,03 (15)	0/2,91/4,3 (11)	6/5,4/3,13 (5)	4/4/4 (3)
	I	0/2,65/3,62 (17)	0/2,29/3,6 (14)	0/2,25/3,65 (8)	7,5/5,8/4,75 (6)
Falta de ar	C	5/4,87/3,83 (15)	4/3,27/2,45 (11)	7/7,2/1,92 (5)	0/1,67/2,89 (3)
	I	6/5,06/3,19 (17)	5/4,79/3,79 (14)	6,5/5,75/3,9 (8)	5,5/5,5/2,88 (6)
Sono	C	0/0,07/0,26 (15)	0/0/0 (11)	0/0/0 (5)	0/0/0 (3)
	I	0/0/0 (17)	0/0,21/0,8 (14)	0/0,25/0,71 (8)	0/0,33/0,82 (6)
Geral	C	3,1/3,3/2,38 (15)	2,5/2,8/1,58 (11)	4,9/4,7/1,8 (5)	4,9/5,1/0,86 (3)
	I	3,5/3,8/2,14 (17)	4,15/4,1/1,7 (14)*	4,25/4,3/1,8 (8)	5,35/5,1/1,13 (6)

Fonte: Do autor.

Legenda: * p<0,05; ** p<0,01 em relação ao basal do mesmo grupo.

#p<0,05; ##p<0,01 em relação ao grupo controle (na mesma Fase).

Figura 13 – Variáveis ESAS que apresentaram diferenças estatísticas.



Fonte: Do autor.

Legenda: A) cansaço (Edm2) Fase 1 em relação à basal no grupo controle
 B) tristeza (Edm4) Fase 1 em relação à basal no grupo controle
 C) cansaço (Edm2) Fase 1 em relação à basal no grupo intervenção
 D) cansaço (Edm2) Fase 2 em relação à basal no grupo intervenção
 E) sonolência (Edm6) Fase 1 em relação à basal no grupo intervenção
 F) ESAS geral Fase 1 em relação à basal no grupo intervenção
 G) dor (Edm1) no grupo intervenção em relação ao grupo controle na Fase basal
 H) cansaço (Edm2) no grupo intervenção em relação ao grupo controle na Fase basal

5.4.4 EORTC QLQ-C30

A Tabela 9 mostra a comparação dos valores do EORTC QLQ-C30 nos grupos controle e intervenção nas Fases 1, 2 e 3 em relação à Fase basal do mesmo grupo, bem como a comparação entre grupos na mesma Fase.

No grupo intervenção, houve piora na função física na Fase 3 em relação aos valores basais ao nível de 5% de significância usando o teste de Wilcoxon ($V=21$; $p=0,031$), com *effect size* =0,9, que pode ser considerado um efeito grande. Nenhuma diferença estatística foi observada entre as Fases no grupo controle. A comparação entre os grupos na Fase basal mostrou que o grupo intervenção apresentou piora na escala funcional geral (Teste-t, $t(24) = 2,53$; $p=0,018$) e no desempenho de papéis (Mann Whitney, $W=169,5$; $p=0,039$).

Além disso, os escores da escala de sintomas geral foi maior no grupo intervenção em relação ao controle tanto na Fase basal (Teste-t, $t(22) = -2,93$; $p=0,008$) quanto na Fase 1 (Teste-t, $t(21) = -2,16$; $p=0,043$), indicando maior intensidade de sintomas nos pacientes do grupo intervenção. Os pacientes do grupo intervenção apresentaram maior dor em relação aos pacientes do grupo controle na Fase basal (Mann Whitney, $W=67,5$; $p=0,015$) e na Fase 1 (Mann Whitney, $W=37$; $p=0,025$). Na Fase basal, os pacientes do grupo intervenção também apresentaram maior intensidade de náusea e vômitos (Mann Whitney, $W=69,5$; $p=0,027$) e insônia (Mann Whitney, $W=74,5$; $p=0,034$) em relação aos pacientes do grupo controle. Na Fase 3, houve um aumento da dificuldade financeira no grupo intervenção em relação ao grupo controle (Mann Whitney, $W=0,5$; $p=0,033$). Nenhuma outra diferença estatística foi observada intra ou intergrupos. As Figuras 14 e 15 mostram os gráficos *bloxplot* dos resultados que apresentaram diferenças estatísticas para as variáveis da EORTC QLQ-C30.

Tabela 9 - EORTC QLQ-C30 nos grupos controle ou intervenção nas diferentes Fases do estudo
 Dados apresentados em Mediana/Média/DP (n). C: grupo controle. I: grupo intervenção
 (continua)

Variável	Grupo	Basal Mediana/ Média/DP (n)	Fase 1 Mediana/ Média/DP (n)	Fase 2 Mediana/ Média/DP (n)	Fase 3 Mediana/ Média/DP (n)
Estado Geral de Saúde	C	41,67/46,11/ 34,91 (15)	50/52,27/ 26,11 (11)	58,33/48,33/ 32,49 (5)	33,33/30,56/ 12,73 (3)
	I	41,67/38,24/ 27,65 (17)	33,33/35,71/ 26,03 (14)	41,67/47,92/ 32,35 (8)	50/52,78/22, 15 (6)
Escala Funcional	C	46,67/51,11/ 24,07 (15)#	51,11/50,51/ 19,88 (11)	22,22/30,22/ 27,24 (5)	24,44/25,93/ 13,39 (3)
	I	26,67/32,42/ 16,39 (17)	35,56/35,4/ 16,11 (14)	33,33/30,28/ 10,82 (8)	21,11/21,48/ 11,04 (6)
Função Física	C	40/42,67/ 29,58 (15)	33,33/36,97/ 29,87 (11)	20/26,67/ 35,59 (5)	13,33/11,11/ 10,18 (3)
	I	20/24,31/ 21,34 (17)	16,67/23,33/ 24,91 (14)	20/20/ 15,94 (8)	3,33/4,44/ 5,44 (6)*
Desempenho de papeis	C	0/33,33/ 43,64 (15)#	16,67/34,85/ 40,45 (11)	0/23,33/ 36,51 (5)	0/0/ 0 (3)
	I	0/2,94/ 8,81 (17)	0/7,14/ 12,6 (14)	0/0/ 0 (8)	0/0/ 0 (6)
Função Emocional	C	66,67/57,78/ 38,51 (15)	83,33/68,18/ 33,5 (11)	33,33/38,33/ 29,23 (5)	41,67/50/ 14,43 (3)
	I	41,67/46,08/ 31,61 (17)	37,5/47,62/ 30,56 (14)	50/44,79/ 33,02 (8)	41,67/40,28/ 28,1 (6)
Função cognitiva	C	83,33/72,22/ 27,94 (15)	50/59,09/ 32,8 (11)	16,67/23,33/ 27,89 (5)	50/50/ 33,33 (3)
	I	50/48,04/ 37,21 (17)	41,67/46,43/ 38,22 (14)	50/50/ 30,86 (8)	50/44,44/ 17,21 (6)
Função social	C	50/55,56/ 32,53 (15)	66,67/56,06/ 36,72 (11)	33,33/36,67/ 41,5 (5)	0/16,67/ 28,87 (3)
	I	50/39,22/ 29,43 (17)	50/58,33/ 27,54 (14)	41,67/37,5/ 17,25 (8)	16,67/25/ 29,34 (6)

Tabela 9 - EORTC QLQ-C30 nos grupos controle ou intervenção nas diferentes Fases do estudo
 Dados apresentados em Mediana/Média/DP (n). C: grupo controle. I: grupo intervenção
 (continua)

Variável	Grupo	Basal Mediana/ Média/DP (n)	Fase 1 Mediana/ Média/DP (n)	Fase 2 Mediana/ Média/DP (n)	Fase 3 Mediana/ Média/DP (n)
Escala de Sintomas	C	33,33/40,17/ 26,45 (15)#	41,03/39,63/ 16,67 (11)#	51,28/46,67/ 20,78 (5)	56,41/58,97/ /14,28 (3)
	I	61,54/62,9/ 15,15 (17)	55,13/53,85/ 15,93 (14)	56,41/59,62/ 15,79 (8)	69,23/67,52/ /9,95 (6)
Fadiga	C	55,56/59,26/ 31,89 (15)	66,67/54,55/ 35,3 (11)	77,78/73,33/ 32,01 (5)	100/88,89/ 19,25 (3)
	I	88,89/79,74/ 21,6 (17)	77,78/74,6/ 20,64 (14)	100/90,28/ 16,2 (8)	100/94,44/ 9,3 (6)
Náusea e Vômito	C	16,67/26,67/ 31,37 (15)#	16,67/31,82/ 36,1 (11)	33,33/26,67/ 25,28 (5)	50/50/ 16,67 (3)
	I	50/56,86/ 38,21 (17)	33,33/41,67/ 39,09 (14)	25/43,75/ 43,59 (8)	50/50/ 31,62 (6)
Dor	C	66,67/61,11/ 36,55 (15)#	66,67/59,09/ 36,03 (11)#	83,33/80/ 27,39 (5)	100/94,44/ 9,62 (3)
	I	100/90,2/ 19,6 (17)	100/84,52/ 23,08 (14)	100/81,25/ 35 (8)	100/91,67/ 13,94 (6)
Dispneia	C	0/15,56/ 30,52 (15)	0/24,24/ 36,79 (11)	0/33,33/ 47,14 (5)	33,33/44,44/ /50,92 (3)
	I	0/29,41/ 37,05 (17)	16,67/38,1/ 45,02 (14)	0/37,5/ 51,75 (8)	50/50/ 45,95 (6)
Insônia	C	0/35,56/ 46,23 (15)#	0/24,24/ 36,79 (11)	33,33/40/ 43,46 (5)	0/33,33/ 57,74 (3)
	I	100/72,55/ 37,7 (17)	16,67/35,71/ 44,27 (14)	83,33/62,5/ 45,21 (8)	66,67/66,67/ /21,08 (6)
Perda apetite	C	33,33/46,67/ 48,47 (15)	66,67/57,58/ 42,4 (11)	33,33/40/ 36,51 (5)	66,67/77,78/ /19,25 (3)
	I	66,67/62,75/ 40,62 (17)	83,33/64,29/ 42,29 (14)	66,67/66,67/ 30,86 (8)	83,33/66,67/ /42,16 (6)

Tabela 9 - EORTC QLQ-C30 nos grupos controle ou intervenção nas diferentes Fases do estudo
 Dados apresentados em Mediana/Média/DP (n). C: grupo controle. I: grupo intervenção
 (conclusão)

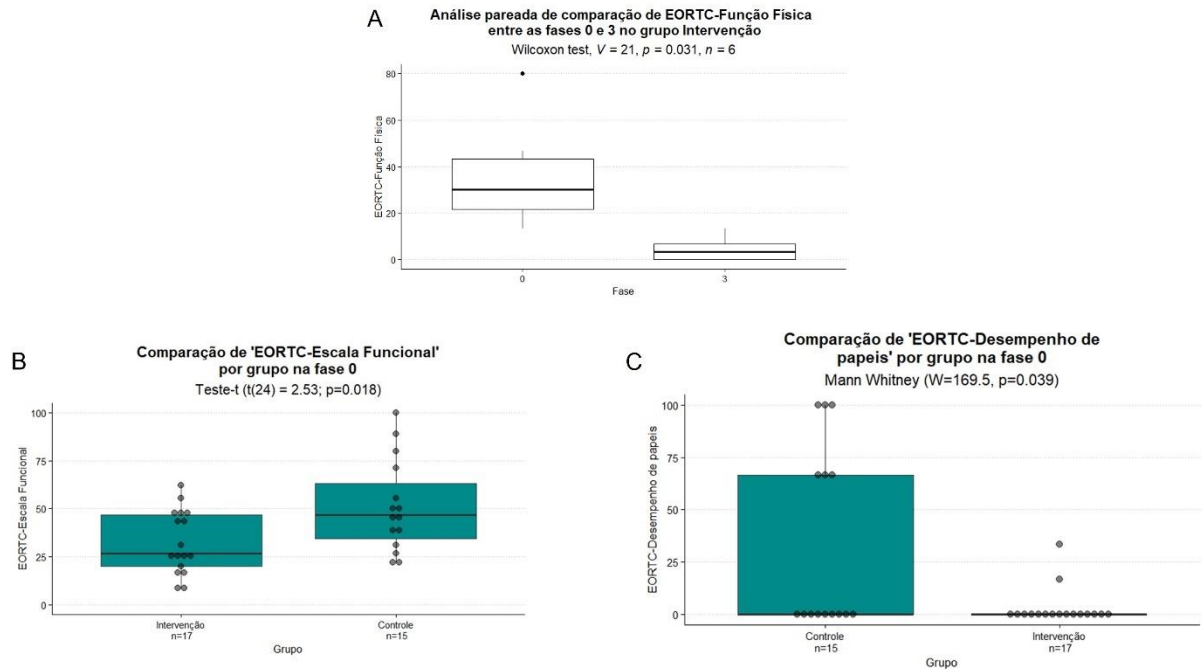
Variável	Grupo	Basal Mediana/ Média/DP (n)	Fase 1 Mediana/ Média/DP (n)	Fase 2 Mediana/ Média/DP (n)	Fase 3 Mediana/ Média/DP (n)
Constipação	C	0/33,33/ 41,79 (15)	0/27,27/ 46,71 (11)	0/6,67/ 14,91 (5)	0/22,22/ 38,49 (3)
	I	66,67/52,94/ 45,73 (17)	0/26,19/ 35,03 (14)	16,67/29,17/ 33,03 (8)	50/44,44/ 40,37 (6)
Diarreia	C	0/11,11/ 29,99 (15)	0/12,12/ 30,81 (11)	0/20/ 29,81 (5)	0/22,22/ 38,49 (3)
	I	0/21,57/ 33,21 (17)	0/23,81/ 40,15 (14)	0/20,83/ 39,59 (8)	0/5,56/ 13,61 (6)
Dificuldade Financeira	C	0/26,67/ 42,16 (15)	0/24,24/ 36,79 (11)	0/33,33/ 47,14 (5)	0/11,11/ 19,25 (3)#
	I	33,33/45,1/ 40,72 (17)	16,67/35,71/ 42,29 (14)	33,33/37,5/ 41,55 (8)	83,33/77,78 /27,22 (6)

Fonte: Do Autor.

Legenda: * $p < 0,05$ em relação ao basal do mesmo grupo.

$p < 0,05$ grupo intervenção em relação ao grupo controle na mesma Fase.

Figura 14 - Variáveis EORTC QLQ-C30 relacionadas à escala funcional que apresentaram diferenças estatísticas.



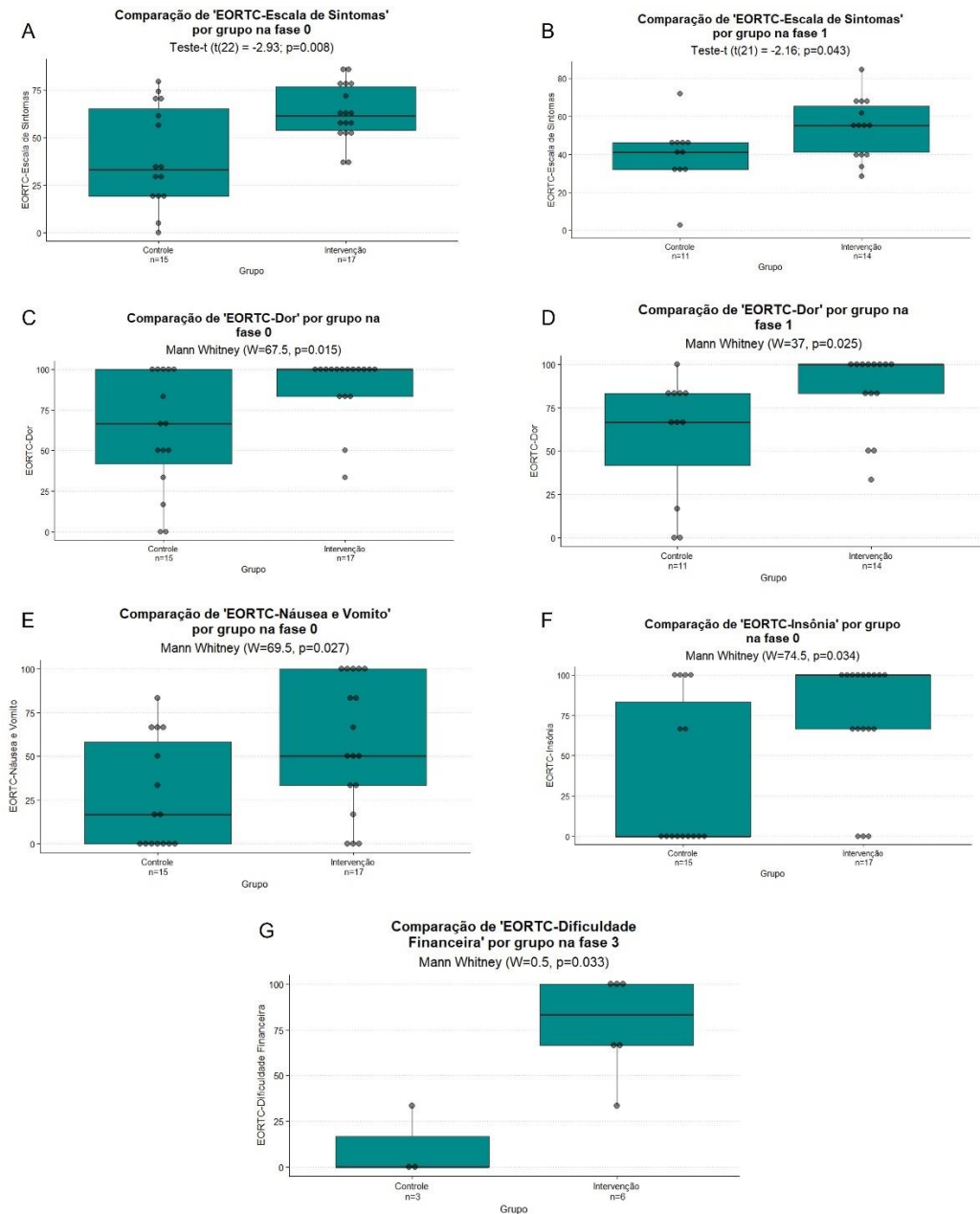
Fonte: Do autor.

Legenda: A) função física na Fase 3 em relação à basal no grupo intervenção.

B) escala funcional geral no grupo intervenção em relação ao grupo controle na Fase basal.

C) desempenho de papéis no grupo intervenção em relação ao grupo controle na Fase basal.

Figura 15 - Variáveis EORTC QLQ-C30 relacionadas à escala de sintomas que apresentaram diferenças estatísticas.



Fonte: Do autor.

- Legenda:
- A) Escala de sintomas geral no grupo intervenção em relação ao grupo controle na Fase basal.
 - B) Escala de sintomas geral no grupo intervenção em relação ao grupo controle na Fase 1.
 - C) dor no grupo intervenção em relação ao grupo controle na Fase basal.
 - D) dor no grupo intervenção em relação ao grupo controle na Fase 1.
 - E) náusea e vômito no grupo intervenção em relação ao grupo controle na Fase basal.
 - F) insônia no grupo intervenção em relação ao grupo controle na Fase basal.
 - G) dificuldade financeira no grupo intervenção em relação ao grupo controle na Fase 3.

Em relação ao cálculo da “Diferença Mínima Clinicamente Importante”, as pontuações médias (DP) da dimensão da qualidade de vida para o EORTC QLQ-C30

na Fase basal e o número (%) de participantes que relataram piora, estabilidade ou melhora da qualidade de vida nas Fases 1, 2 e 3 estão resumidos nas Tabelas 14, 15, e 16 respectivamente.

No grupo intervenção, em relação a escala de funções, houve melhora nas dimensões desempenho de papéis e função social na Fase 1; no estado geral de saúde nas Fases dois e três. Em relação a escala de sintomas, houve melhora nas dimensões náusea e vômito e insônia na Fase 1; dor nas Fases 1 e 2; constipação em todas as Fases e diarreia nas Fases 2 e 3. Resultado semelhante foi observado nos domínios do grupo controle em relação as Fases 1 e 2. Na Fase 3, o grupo controle apresentou piora em todas as dimensões.

Tabela 10 - Escores médios da dimensão da qualidade de vida para o EORTC QLQ- C30 na Fase basal e número (%) de participantes que relataram melhora, estabilidade ou piora da QV na Fase 1. C: grupo controle. I: grupo intervenção

Variável	Grupo	Basal Média ± DP	Estável N (%)	Melhorou N (%)	Piorou N (%)
Estado Geral de Saúde	C	46,11 ± 34,91	3 (27,3)	4 (36,4)	4 (36,4)
	I	38,24 ± 27,65	1 (7,1)	6 (42,9)	7 (50)
Escala Funcional	C	51,11 ± 24,07	4 (36,4)	4 (36,4)	3 (27,3)
	I	32,42 ± 16,39	4 (28,6)	5 (35,7)	5 (35,7)
Função Física	C	42,67 ± 29,58	3 (27,3)	4 (36,4)	4 (36,4)
	I	24,31 ± 21,34	6 (42,9)	3 (21,4)	5 (35,7)
Desempenho de papéis	C	33,33 ± 43,64	6 (54,5)	3 (27,3)	2 (18,2)
	I	2,94 ± 8,81	10 (71,4)	3 (21,4)	1 (7,1)
Função Emocional	C	57,78 ± 38,51	4 (36,4)	6 (54,5)	1 (9,1)
	I	46,08 ± 31,61	3 (21,4)	5 (35,7)	6 (42,9)
Função cognitiva	C	72,22 ± 27,94	3 (27,3)	3 (27,3)	5 (45,5)
	I	48,04 ± 37,21	3 (21,4)	4 (28,6)	7 (50)
Função social	C	55,56 ± 32,53	1 (9,1)	6 (54,5)	4 (36,4)
	I	39,22 ± 29,43	5 (35,7)	7 (50)	2 (14,3)
Escala de Sintomas	C	40,17 ± 26,45	2 (18,2)	5 (45,5)	4 (36,4)
	I	62,9 ± 15,15	8 (57,1)	4 (28,6)	2 (14,3)
Fadiga	C	59,26 ± 31,89	3 (27,3)	5 (45,5)	3 (27,3)
	I	79,74 ± 21,6	4 (28,6)	5 (35,7)	5 (35,7)
Náusea e Vômito	C	26,67 ± 31,37	3 (27,3)	4 (36,4)	4 (36,4)
	I	56,86 ± 38,21	1 (7,1)	7 (50)	6 (42,9)
Dor	C	61,11 ± 36,55	3 (27,3)	6 (54,5)	2 (18,2)
	I	90,2 ± 19,6	5 (35,7)	5 (35,7)	4 (28,6)
Dispneia	C	15,56 ± 30,52	5 (45,5)	2 (18,2)	4 (36,4)
	I	29,41 ± 37,05	7 (50)	2 (14,3)	5 (35,7)
Insônia	C	35,56 ± 46,23	7 (63,6)	3 (27,3)	1 (9,1)
	I	72,55 ± 37,7	4 (28,6)	7 (50)	3 (21,4)
Perda apetite	C	46,67 ± 48,47	6 (54,5)	2 (18,2)	3 (27,3)
	I	62,75 ± 40,62	7 (50)	3 (21,4)	4 (28,6)
Constipação	C	33,33 ± 41,79	6 (54,5)	3 (27,3)	2 (18,2)
	I	52,94 ± 45,73	6 (42,9)	5 (35,7)	3 (21,4)
Diarreia	C	11,11 ± 29,99	7 (63,6)	2 (18,2)	2 (18,2)
	I	21,57 ± 33,21	10 (71,4)	2 (14,3)	2 (14,3)
Dificuldade Financeira	C	26,67 ± 42,16	6 (54,5)	3 (27,3)	2 (18,2)
	I	45,1 ± 40,72	4 (28,6)	5 (35,7)	5 (35,7)

Fonte: Do autor.

Legenda: C: Controle, I: Intervenção

Tabela 11 - Escores médios da dimensão da qualidade de vida para o EORTC QLQ- C30 na Fase basal e número (%) de participantes que relataram melhora, estabilidade ou piora da QV na Fase 2. C: grupo controle. I: grupo intervenção

Variável	Grupo	Basal Média ± DP	Estável N (%)	Melhorou N (%)	Piorou N (%)
Estado Geral de Saúde	C	46,11 ± 34,91	2 (40)	3 (60)	0 (0)
	I	38,24 ± 27,65	0 (0)	5 (62,5)	3 (37,5)
Escala Funcional	C	51,11 ± 24,07	2 (40)	1 (20)	2 (40)
	I	32,42 ± 16,39	4 (50)	3 (37,5)	1 (12,5)
Função Física	C	42,67 ± 29,58	1 (20)	1 (20)	3 (60)
	I	24,31 ± 21,34	3 (37,5)	1 (12,5)	4 (50)
Desempenho de papéis	C	33,33 ± 43,64	3 (60)	1 (20)	1 (20)
	I	2,94 ± 8,81	7 (87,5)	0 (0)	1 (12,5)
Função Emocional	C	57,78 ± 38,51	1 (20)	2 (40)	2 (40)
	I	46,08 ± 31,61	2 (25)	4 (50)	2 (25)
Função cognitiva	C	72,22 ± 27,94	1 (20)	1 (20)	3 (60)
	I	48,04 ± 37,21	0 (0)	5 (62,5)	3 (37,5)
Função social	C	55,56 ± 32,53	1 (20)	2 (40)	2 (40)
	I	39,22 ± 29,43	4 (50)	2 (25)	2 (25)
Escala de Sintomas	C	40,17 ± 26,45	1 (20)	4 (80)	0 (0)
	I	62,9 ± 15,15	5 (62,5)	2 (25)	1 (12,5)
Fadiga	C	59,26 ± 31,89	2 (40)	3 (60)	0 (0)
	I	79,74 ± 21,6	2 (25)	1 (12,5)	5 (62,5)
Náusea e Vômito	C	26,67 ± 31,37	1 (20)	4 (80)	0 (0)
	I	56,86 ± 38,21	3 (37,5)	2 (25)	3 (37,5)
Dor	C	61,11 ± 36,55	2 (40)	2 (40)	1 (20)
	I	90,2 ± 19,6	3 (37,5)	3 (37,5)	2 (25)
Dispneia	C	15,56 ± 30,52	2 (40)	1 (20)	2 (40)
	I	29,41 ± 37,05	3 (37,5)	2 (25)	3 (37,5)
Insônia	C	35,56 ± 46,23	3 (60)	2 (40)	0 (0)
	I	72,55 ± 37,7	5 (62,5)	1 (12,5)	2 (25)
Perda apetite	C	46,67 ± 48,47	2 (40)	2 (40)	1 (20)
	I	62,75 ± 40,62	2 (25)	3 (37,5)	3 (37,5)
Constipação	C	33,33 ± 41,79	1 (20)	3 (60)	1 (20)
	I	52,94 ± 45,73	5 (62,5)	3 (37,5)	0 (0)
Diarreia	C	11,11 ± 29,99	2 (40)	1 (20)	2 (40)
	I	21,57 ± 33,21	4 (50)	3 (37,5)	1 (12,5)
Dificuldade Financeira	C	26,67 ± 42,16	2 (40)	2 (40)	1 (20)
	I	45,1 ± 40,72	2 (25)	3 (37,5)	3 (37,5)

Fonte: Do autor.

Legenda: C: Controle, I: Intervenção

Tabela 12 - Escores médios da dimensão da qualidade de vida para o EORTC QLQ- C30 na Fase basal e número (%) de participantes que relataram melhora, estabilidade ou piora da QV na Fase 3. C: grupo controle. I: grupo intervenção

Variável	Grupo	Basal Média ± DP	Estável N (%)	Melhorou N (%)	Piorou N (%)
Estado Geral de Saúde	C	46,11 ± 34,91	2 (66,7)	0 (0)	1 (33,3)
	I	38,24 ± 27,65	1 (16,7)	3 (50)	2 (33,3)
Escala Funcional	C	51,11 ± 24,07	0 (0)	0 (0)	3 (100)
	I	32,42 ± 16,39	1 (16,7)	1 (16,7)	4 (66,7)
Função Física	C	42,67 ± 29,58	0 (0)	0 (0)	3 (100)
	I	24,31 ± 21,34	1 (16,7)	0 (0)	5 (83,3)
Desempenho de papeis	C	33,33 ± 43,64	2 (66,7)	0 (0)	1 (33,3)
	I	2,94 ± 8,81	5 (83,3)	0 (0)	1 (16,7)
Função Emocional	C	57,78 ± 38,51	1 (33,3)	0 (0)	2 (66,7)
	I	46,08 ± 31,61	2 (33,3)	2 (33,3)	2 (33,3)
Função cognitiva	C	72,22 ± 27,94	2 (66,7)	0 (0)	1 (33,3)
	I	48,04 ± 37,21	0 (0)	3 (50)	3 (50)
Função social	C	55,56 ± 32,53	1 (33,3)	0 (0)	2 (66,7)
	I	39,22 ± 29,43	1 (16,7)	2 (33,3)	3 (50)
Escala de Sintomas	C	40,17 ± 26,45	1 (33,3)	0 (0)	2 (66,7)
	I	62,9 ± 15,15	2 (33,3)	1 (16,7)	3 (50)
Fadiga	C	59,26 ± 31,89	2 (66,7)	0 (0)	1 (33,3)
	I	79,74 ± 21,6	2 (33,3)	1 (16,7)	3 (50)
Náusea e Vômito	C	26,67 ± 31,37	0 (0)	1 (33,3)	2 (66,7)
	I	56,86 ± 38,21	2 (33,3)	1 (16,7)	3 (50)
Dor	C	61,11 ± 36,55	0 (0)	1 (33,3)	2 (66,7)
	I	90,2 ± 19,6	3 (50)	1 (16,7)	2 (33,3)
Dispneia	C	15,56 ± 30,52	2 (66,7)	0 (0)	1 (33,3)
	I	29,41 ± 37,05	1 (16,7)	2 (33,3)	3 (50)
Insônia	C	35,56 ± 46,23	2 (66,7)	0 (0)	1 (33,3)
	I	72,55 ± 37,7	0 (0)	3 (50)	3 (50)
Perda apetite	C	46,67 ± 48,47	2 (66,7)	1 (33,3)	0 (0)
	I	62,75 ± 40,62	2 (33,3)	1 (16,7)	3 (50)
Constipação	C	33,33 ± 41,79	1 (33,3)	1 (33,3)	1 (33,3)
	I	52,94 ± 45,73	1 (16,7)	4 (66,7)	1 (16,7)
Diarreia	C	11,11 ± 29,99	2 (66,7)	0 (0)	1 (33,3)
	I	21,57 ± 33,21	2 (33,3)	3 (50)	1 (16,7)
Dificuldade Financeira	C	26,67 ± 42,16	2 (66,7)	0 (0)	1 (33,3)
	I	45,1 ± 40,72	2 (33,3)	0 (0)	4 (66,7)

Fonte: Do autor.

6 DISCUSSÃO

O presente estudo mostrou que o tratamento da dor oncológica com morfina e ropivacaína por via peridural foi mais eficaz na manutenção do tratamento analgésico, levando a maior adesão ao tratamento, especialmente nas fases mais avançadas da doença. Contudo, a análise da situação clínico-funcional e da qualidade de vida dos pacientes não mostrou alterações significativas entre os diferentes tratamentos nos pacientes que chegaram até a fase final do estudo, provavelmente devido ao número pequeno de participantes, especialmente nas Fases 2 e 3.

De acordo com o cálculo amostral, seriam necessários 19 pacientes em cada grupo para que houvesse poder estatístico na análise dos dados. No entanto, infelizmente, não foi possível atingir este número de pacientes devido, principalmente, mas não exclusivamente, à pandemia de COVID-19. Durante este período, o hospital onde o estudo foi conduzido, foi convertido em um centro de referência para pacientes com COVID-19, o que resultou em uma significativa redução no número de consultas, períodos de impossibilidade de internação e restrições no uso do centro cirúrgico. Além disso, como uma consequência secundária, houve atrasos no diagnóstico e no tratamento após a pandemia, o que limitou a disponibilidade de pacientes que atendiam aos critérios de inclusão estabelecidos para este estudo.

Os resultados sociodemográficos e clínicos mostram que a amostra do estudo é majoritariamente feminina, composta por adultas mais velhas a idosas, principalmente com câncer de órgãos abdominais ou de outros sítios com comprometimento metastático abdominal ocasionando sintomatologia. O tumor mais proeminente foi o adenocarcinoma colorretal, o que é compatível com a literatura, visto que há um aumento exponencial de câncer colorretal após os 50 anos de idade (ABUALKHAIR *et al.*, 2020; BRENNER *et al.*, 2019). Os resultados encontrados neste estudo não apresentam nenhuma associação entre a randomização e fatores socioeconômicos, culturais, gênero ou escolaridade. A população estudada é representativa da realidade social e demográfica da região Sul de Minas Gerais, assim como do perfil de pacientes oncológicos atendidos na Santa Casa de Alfenas.

Os resultados sobre a eficácia do tratamento mostraram que o tratamento por via epidural é mais eficaz na manutenção do tratamento analgésico, levando à maior adesão ao tratamento, especialmente nas fases mais avançadas da doença. A literatura relata que a taxa de falha terapêutica do tratamento utilizando a escada

analgésica da OMS para pacientes com doença avançada varia em torno de 30%, além da alta taxa de incidência dos efeitos adversos. No presente estudo, a falha terapêutica no grupo controle, tratado de acordo com a escada analgésica, foi de 64,29%, considerando que seis pacientes saíram do estudo por dor mal controlada e três pacientes por eventos adversos incapacitantes.

A alta taxa de falha terapêutica observada neste estudo pode ser atribuída às características dos pacientes selecionados, os quais já apresentavam dor de difícil controle e estavam no terceiro degrau da escada analgésica, sendo administrada uma dose inicial de 60 mg de morfina por dia. Não foram incluídos pacientes nos degraus I e II do esquema analgésico.

Considerando que estudos que investigam a escada analgésica geralmente comparam os resultados de grupos de pacientes, abrangendo os três degraus da escada, era esperado que a população deste estudo apresentasse uma taxa de falha mais elevada. Isso se deve ao fato de que os pacientes já estavam em um estágio avançado de falha na escada analgésica, tanto no primeiro quanto no segundo degrau, e aqueles com dor de moderada a intensa tendem a enfrentar sintomas mais intensos de dor e incapacidade (MACDONALD; FARRAH, 2019). O estudo de Ventafridda (1987) já havia demonstrado um aumento significativo na incidência de efeitos adversos no terceiro degrau (46%) em comparação com o primeiro degrau (26%).

Adicionalmente, a taxa de tratamento insuficiente no grupo controle foi de 40%. Apesar da via oral ser geralmente preferida para o tratamento da dor oncológica devido à sua conveniência, flexibilidade e não ser uma via invasiva, muitos pacientes com câncer desenvolvem alterações fisiológicas inerentes da doença, tais como alterações renais, sarcopenia, alterações no trato gastrointestinal (como estase gástrica, por exemplo); ou ainda outras alterações decorrentes de efeitos adversos da quimioterapia, tais como alterações disarbsortivas, alterações neurológicas, desidratação, mucosite oral, disfagia, obstrução intestinal, náusea grave, entre outros sintomas, que interferem na farmacocinética dos medicamentos administrados por via oral, como é o caso da morfina (FRANKEN *et al.*, 2016; HUI; BRUERA, 2017). Tais alterações já são fatores considerados para falha terapêutica, podendo se somar aos estímulos nociceptivos provenientes da lesão tumoral. Além disso, câncer gástrico e câncer de cólon aumentam a expressão de glicoproteína-P (PgP), uma proteína de efluxo, amplamente expressa no intestino e da qual a morfina é substrato, podendo

também contribuir para a falha terapêutica (BEVERLY *et al.*, 2017; DANG; LIU; ZHAO, 2020; OFOEGBU; B. ETTIENNE, 2021; XU *et al.*, 2010; ZHOU, 2008).

Dessa forma, tanto as alterações decorrentes da própria doença quanto as alterações decorrentes do tratamento oncológico são um desafio adicional no manejo da dor, pois dificultam ou impedem a utilização da via oral para administração de medicamentos, fazendo com que os pacientes necessitem de vias alternativas de administração de analgésicos, como a via epidural, principalmente nas fases mais avançadas da doença (RADBRUCH *et al.*, 2011).

Além disso, no grupo controle, observou-se que 21,43% dos pacientes apresentaram não tolerância ao tratamento devido aos efeitos adversos, enquanto 42,86% dos pacientes tiveram um tratamento considerado insuficiente. Essa situação resultou na necessidade de modificar a terapia nesses pacientes, buscando abordagens intervencionistas para o manejo da dor. Dessa forma, a taxa de indicação de procedimentos intervencionistas foi de 64,29% no grupo controle, com a subsequente exclusão desses pacientes do estudo. Ressalta-se que a incidência encontrada em uma meta-análise concluiu que 38,0% de todos os pacientes com câncer relataram dor moderada a intensa (escala de pontuação numérica ≥ 5) com taxas de prevalência de 55,0% durante o tratamento, 39,3% após o tratamento curativo e até 66,4% nos pacientes em fase final de vida (VAN DEN BEUKEN-VAN EVERDINGEN, MARIEKE H.J. *et al.*, 2016).

No entanto, não foram encontrados estudos na literatura médica que cite a incidência de procedimentos intervencionistas da dor em pacientes oncológicos, utilizando como métrica somente os pacientes do terceiro degrau da escada analgésica com dor abdominal intensa. A maioria dos estudos menciona uma incidência global de 10 a 30% dos pacientes que poderiam se beneficiar de procedimentos intervencionistas. Por outro lado, é importante considerar que a disponibilidade desses serviços médicos é limitada, o que dificulta uma avaliação mais precisa da incidência (AMAN *et al.*, 2021; HOCHBERG *et al.*, 2020). É oportuno mencionar que na Clínica de Controle da Dor e Cuidados Integrados da Santa Casa de Alfenas, cenário onde este estudo foi conduzido, os procedimentos são amplamente acessíveis para todos os pacientes. Portanto, por questões éticas, não foi possível postergar ou manter tratamentos ineficazes ou com efeitos adversos significativos no grupo controle

A boa tolerância da via peridural também pode ser observada em outros estudos da literatura, apesar dos estudos clínicos randomizados disponíveis serem antigos e carecerem de descrição metodológica adequada, algo inerente à época de sua publicação. O estudo de Ali, Hanna e Hoffman (1989) demonstrou que pacientes com dor oncológica intratável, proveniente de câncer ginecológico, apresentaram uma boa tolerância ao uso do cateter peridural para administração de morfina, após uso prolongado (até 1 ano). O estudo de Vainio e Tigerstedt (1988) mostrou que pacientes com dor oncológica causada pelo envolvimento tumoral dos plexos braquial ou lombar, tratados com analgesia peridural também suportaram bem o tratamento durante 150 dias, período de tratamento do estudo. Kalso *et al.* (1996) compararam morfina oral e morfina subcutânea e peridural em dez pacientes com diferentes tipos de câncer (pâncreas, cólon, pelve, reto e rim), mostrando vantagem das vias parenterais. As infusões subcutânea e peridural contínuas apresentaram efeitos semelhantes entre si, com melhor eficácia do que tratamento por via oral.

Os resultados de boa tolerância da via epidural para o tratamento da dor oncológica de difícil controle possibilitaram a manutenção da terapia anti-álgica por todo o transcorrer da doença, além de não colocar o paciente na situação de ter que se submeter a outro tratamento intervencionista, algumas vezes mais agressivo, ou ainda, em muitas situações, ter seu fim de vida rodeado e limitado por dor incontrolável.

Na via peridural, o tipo mais comum de solução medicamentosa utilizada para analgesia é uma combinação de anestésico local diluído e um opioide. Esta combinação pode oferecer analgesia superior em comparação com a via oral, permitindo menor dose e conseqüentemente, menos efeitos adversos (BLOCK *et al.*, 2003). A potencialização do efeito analgésico proporcionada pela associação entre opioides e anestésicos locais e a entrega diretamente na biofase parecem estar diretamente relacionadas à maior adesão dos pacientes ao tratamento (POUZERATTE *et al.*, 2001). O uso de ropivacaína tem sido recomendado, por ser um anestésico menos potente do que a bupivacaína e apresentar menor risco de bloqueio motor (BUGGY *et al.*, 2000).

As escalas de KPS, ECOG, PPS, PPI, ESAS e EORTC QLQ-C30 foram utilizadas neste estudo para avaliação de prognóstico e de performance dos pacientes, além de registrar em momentos diferentes a evolução da dor e outros sintomas. As escalas EVA e ECOG mostram a situação do paciente naquele

momento, enquanto ESAS avalia o paciente nas últimas 24 horas e KPS, PPS e EORTC QLQ-C30 mostram a avaliação do paciente durante a última semana. Assim, as escalas são complementares e permitem uma leitura mais ampla da evolução da doença e da efetividade do tratamento.

É importante ressaltar que na Fase basal, os pacientes do grupo intervenção apresentaram maior intensidade dolorosa (EVA; ESAS e EORTC QLQ-C30), pior situação clínico-funcional (PPS), além de piores escala funcional geral, desempenho de papéis, escala de sintomas geral, insônia, náusea e vômito (EORTC QLQ-C30), quando comparados com o grupo controle, o que poderia comprometer a análise dos resultados. Este fato ocorreu por fatores dos próprios pacientes, pois, devido à randomização, esperava-se que ambos os grupos tivessem valores basais semelhantes. Uma possível explicação para essa diferença é o fato dos pacientes do grupo intervenção necessitarem passar por um procedimento cirúrgico. Após randomização e designação do paciente no grupo intervenção, os pacientes eram submetidos ao preparativo para se submeterem a um procedimento cirúrgico. Além disso, deveriam entender como seria realizado o procedimento cirúrgico, assinar o termo de consentimento específico do procedimento e entender também os possíveis benefícios desta intervenção.

A condição de serem informados e preparados para um procedimento cirúrgico pode ter desencadeado níveis de estresse, ansiedade e medo nos pacientes. Sabe-se que fatores estressores, como os relatados, podem influenciar na forma como a dor é percebida pelo paciente (FIGUEIRÓ; ÂNGELOTTI; PIMENTA, 2004).

Devido à ordem em que os questionários foram aplicados para a obtenção dos dados basais, após a revelação de que os pacientes passariam por um procedimento cirúrgico, é possível que as respostas tenham sido influenciadas pelos fatores estressantes. Em contrapartida, o grupo controle recebia a prescrição de medicação e era liberado para casa sob acompanhamento ambulatorial.

Os efeitos adversos que os pacientes de ambos os grupos experimentaram ao longo do presente estudo estão condizentes com a literatura e, há amplos relatos sobre suspensão de tratamento, devido a eventos adversos pelo uso oral de morfina, adotando estratégias terapêuticas que vão desde rotação de opioides até terapias intervencionistas da dor (CHERNY *et al.*, 2001; KNOTKOVA; FINE; PORTENOY, 2009). O estudo de Heo *et al.* (2014) demonstrou que os efeitos adversos mais

frequentes em pacientes oncológicos com analgesia peridural foram náuseas e vômito, mas que foram facilmente controlados com administração de antieméticos.

Em geral, o grupo intervenção apresentou pior situação clínico-funcional ao longo do estudo (EORTC QLQ-C30; PPS; PPI). Contudo, o fato de a maior parte dos pacientes do grupo controle terem saído do estudo gera divergência nos resultados, já que a maior proporção dos pacientes do grupo intervenção foram avaliados em estágios mais avançados da doença, que transcorre com maior incidência de sintomas.

Em relação ao grupo controle, uma possível explicação da piora clínico-funcional dos pacientes do grupo controle, mesmo que ligeiramente menor e sem diferença estatística que do grupo intervenção, é que esta piora pode estar relacionada a efeitos adversos de altas doses de opioides, principalmente em pacientes com evolução oncológica, associada ou não ao tratamento. Com base em observações clínicas, em muitas situações, estes pacientes apresentam melhora da dor às custas da piora de outros sintomas, o que se torna um desafio clínico. O estudo de Maltoni *et al.* (2005) mostrou que os pacientes que receberam opioides potentes estavam mais satisfeitos com o tratamento, porém apresentaram mais efeitos adversos, evidenciando o observado na clínica médica.

Outro fato importante que deve ser considerado no presente estudo é que alguns pacientes passaram direto da Fase 1 para a Fase 3, pois já foram encaminhados para cuidados paliativos exclusivos. Este fato foi mais relevante no grupo intervenção, pois foi o grupo com maior número de pacientes na Fase 3, conseqüentemente mais expostos à condição clínica mais debilitante.

Na análise do PPI e do PPS dos dois grupos observou-se um pior PPI e PPS do grupo intervenção, mesmo tendo diferença estatística somente nas Fase 1 e 2 do PPS em relação ao basal no grupo intervenção. Este é um dado esperado e não relacionado à terapia, pois pacientes com doença mais avançada tendem a perder prognóstico e performance pela própria evolução da doença e não necessariamente por outras causas que podem ou não estar associadas a estas pioras. O PPI é uma escala de prognóstico e o PPS é uma escala de performance, que andam inevitavelmente juntas dentro do contexto dos pacientes deste estudo, principalmente com avançar da doença. Como não houve diferença estatística entre os grupos na maioria das avaliações clínico-funcionais, e não houve diferença estatística na

sobrevida dos pacientes, o estudo sugere que a terapia oral e a terapia peridural não interferiram de maneira consistente no prognóstico e na performance dos pacientes.

No questionário EORTC QLQ-C30 também foram observadas diferenças estatísticas entre os grupos na Fase basal, além de diferença de dificuldade financeira na Fase 3, que pode ser justificada pela dificuldade de locomoção e acesso ao profissional de saúde para realizar as aplicações via cateter peridural. Além da análise estatística, os dados do questionário EORTC QLQ-C30 foram avaliados de acordo com a diferença mínima clinicamente importante. Consistente com achados anteriores observou-se que a diferença mínima clinicamente importante do EORTC QLQ-C30 variou entre os domínios (COCKS *et al.*, 2012; MARINGWA *et al.*, 2011). Os resultados sugerem uma diferença semelhante relacionado à piora versus melhora entre os pacientes. Outros estudos mostram uma estimativa menor para melhora do que para a piora (COCKS *et al.*, 2012). Entretanto, vale ressaltar que no presente estudo, um maior número de pacientes que apresentaram melhora nas dimensões dor nas Fases 1 e 2 e constipação nas três Fases do grupo intervenção.

Apesar da limitação do tamanho da amostra do estudo, é importante observar que, embora as diferenças mínimas clinicamente importantes possam ser úteis para avaliar mudanças na qualidade de vida e sintomas de um paciente ao longo do tempo, há limitações para essa abordagem. Por exemplo, diferenças mínimas clinicamente importantes podem não capturar todos os aspectos da experiência de um paciente ou toda a complexidade de sua condição. Portanto, é importante usar as diferenças mínimas clinicamente importantes em conjunto com outras medidas e julgamento clínico ao avaliar a eficácia dos tratamentos.

Ainda, vale destacar a importância da comunicação assertiva para a realização do estudo, pois o paciente precisou entender os objetivos do estudo, além de entender que durante a randomização, ele poderia ter sido sorteado para o grupo intervenção, no qual o paciente foi submetido ao procedimento cirúrgico da colocação do cateter peridural totalmente implantável, sendo este um momento balizador do processo de seleção médico-paciente e equipe-paciente. Nesse momento, o paciente também teve que entender todos os objetivos, princípios e fundamentos do tratamento, além de ajustes de expectativas e resultados clínicos. A comunicação se expande à família do paciente, pois esta é parte integral do tratamento e fundamental para o resultado terapêutico e bom desfecho clínico. A família foi informada sobre a importância da constância das medicações, das aplicações, dos potenciais eventos adversos e

principalmente do objetivo do tratamento, e estes princípios se aplicam nos dois grupos pertencentes a este estudo.

Apesar de existirem apenas dados limitados comparando diretamente a analgesia neuraxial com o tratamento médico convencional continuado em pacientes com dor oncológica refratária, e apesar de os estudos levarem mais em consideração o uso da bomba intratecal do que a via peridural, os benefícios parecem ser sustentados tanto em melhora da dor quanto na qualidade de vida e alguns estudos encontraram impacto positivo na sobrevida dos pacientes (BROGAN; WINTER; OKIFUJI, 2015; SMITH *et al.*, 2002).

7 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

O presente estudo apresentou limitação na representatividade dos resultados, em decorrência do pequeno tamanho amostral, podendo dificultar a generalização dos achados para a população em geral. Outra limitação enfrentada que impactou a representatividade dos resultados foi a impossibilidade de realizar o procedimento intervencionista no período da pandemia de COVID-19, pelo fato do hospital onde este estudo foi conduzido ter sido convertido em um centro de referência para tratamento da COVID-19. Esta situação pode ter impactado no recrutamento dos pacientes e também no não cumprimento do tamanho amostral inicialmente calculado.

Outra limitação ocorreu com relação à seleção dos participantes, já que a seleção de pacientes com neoplasia gastrointestinal avançada pode ser um desafio, pois esses pacientes podem apresentar condições clínicas complexas e variáveis, o que pode limitar a aplicabilidade dos resultados a outros grupos de pacientes com diferentes características clínicas.

É importante ressaltar que a perda de acompanhamento ou a não adesão ao protocolo do estudo podem ocorrer, o que pode reduzir o tamanho da amostra e afetar a validade dos resultados.

Além disso, como o estudo já se iniciou com os pacientes evoluindo para os cuidados de fase de final de vida, pode ter reduzido o desempenho desses pacientes nos instrumentos avaliativos. Adicionalmente, pode ter ocorrido viés de medição dos instrumentos, já que o acompanhamento dos pacientes para os instrumentos avaliativos não foi conduzido sempre pelo mesmo entrevistador, mesmo que os entrevistadores tenham sido treinados.

Finalmente, mas não menos importante, ressalta-se limitações com relação à confusão nas análises dos resultados, já que os pacientes do grupo intervenção permaneceram por um tempo maior em cada fase do estudo do que o grupo controle, além do tamanho amostral do grupo intervenção ter sido maior em cada fase do estudo do que no grupo controle. Adicionalmente, como os pacientes do estudo já estavam em fase avançada da doença, não se esperava que ocorressem melhoras clínicas com relação ao desempenho e à função com o decorrer do estudo. No entanto, é muito importante que essas questões sejam levadas em consideração para que ocorra a correta interpretação dos resultados.

8 CONCLUSÕES

Os resultados do presente estudo indicam que o tratamento da dor oncológica com morfina e ropivacaína por via peridural leva à maior tolerabilidade e adesão ao tratamento e diminuição da dor. Dessa forma, o melhor desfecho durante a evolução da doença justifica a indicação da terapia por via epidural em pacientes oncológicos com dor de difícil controle, em cuidados paliativos.

REFERÊNCIAS

- ABUALKHAIR, W. H. *et al.* Trends in incidence of early-onset colorectal cancer in the United States among those approaching screening age. **JAMA Network Open**, v. 3, n. 1, p. e1920407, Jan. 2020.
- ALI, N. M. K.; HANNA, N.; HOFFMAN, J. S. Percutaneous epidural catheterization for intractable pain in terminal cancer patients. **Gynecologic Oncology**, v. 32, n. 1, p. 22–25, Jan. 1989.
- AMAN, M. M. *et al.* The american society of pain and neuroscience (aspn) best practices and guidelines for the interventional management of cancer-associated pain. **Journal of Pain Research**, v. 14, p. 2139–2164, July 2021.
- ANDERSON, F. *et al.* Palliative performance scale (PPS): a new tool. **J Palliat Care**, v. 12, n. 1, p. 5–11, 1996.
- ANTONIJEVIC, N. M. *et al.* dabigatran - metabolism, pharmacologic properties and drug interactions. **Current Drug Metabolism**, v. 18, n. 7, Sept. 2017.
- ARGILÉS, J. M. *et al.* Cancer cachexia: understanding the molecular basis. **Nature Reviews Cancer**, v. 14, n. 11, p. 754–762, Nov. 2014.
- BALDO, B. A. Toxicities of opioid analgesics: respiratory depression, histamine release, hemodynamic changes, hypersensitivity, serotonin toxicity. **Archives of Toxicology**, v. 95, n. 8, p. 2627–2642, Aug. 2021.
- BAMONTI, P. M.; MOYE, J.; NAIK, A. D. Pain is associated with continuing depression in cancer survivors. **Psychology, Health & Medicine**, v. 23, n. 10, p. 1182–1195, Nov. 2018.
- BARAZZETTI, G. *et al.* What “best practice” could be in palliative care: an analysis of statements on practice and ethics expressed by the main Health Organizations. **BMC Palliative Care**, v. 9, n. 1, p. 1, Dec. 2010.
- BASBAUM, A. I. *et al.* Cellular and molecular mechanisms of pain. **Cell**, v. 139, n. 2, p. 267–284, Oct. 2009.
- BERGER, J. M. *et al.* Factors affecting the incidence of chronic pain following breast cancer surgery: Preoperative history, anesthetic management, and surgical technique. **Journal of Surgical Oncology**, v. 122, n. 7, p. 1307–1314, Dec. 2020.
- BEVERLY, A. *et al.* Essential Elements of Multimodal Analgesia in Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Guidelines. **Anesthesiology Clinics**, v. 35, n. 2, June 2017.
- BHASKAR, A. K.; SIMPSON, K. H. Interventional management of pain in cancer and palliative care. **Medicine**, v. 48, n. 1, p. 9–13, Jan. 2020.

BIRTHI, P.; SLOAN, P. Interventional treatment of refractory cancer pain. **The Cancer Journal**, v. 19, n. 5, p. 390–396, Sept. 2013.

BLINDERMAN, C. D.; BILLINGS, J. A. Comfort care for patients dying in the hospital. **New England Journal of Medicine**, v. 373, n. 26, p. 2549–2561, Dec. 2015.

BLOCK, B. M. *et al.* Efficacy of Postoperative Epidural Analgesia. **JAMA**, v. 290, n. 18, p. 2455, Nov. 2003.

BOER, C.; TOUW, H. R.; LOER, S. A. Postanesthesia care by remote monitoring of vital signs in surgical wards. **Current Opinion in Anaesthesiology**, v. 31, n. 6, p. 716–722, Dec. 2018.

BRAY, F. *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 68, n. 6, Nov. 2018.

BRENNER, D. R. *et al.* National Trends in Colorectal Cancer Incidence Among Older and Younger Adults in Canada. **JAMA Network Open**, v. 2, n. 7, p. e198090, July 2019.

BROGAN, S. E.; WINTER, N. B.; OKIFUJI, A. Prospective Observational Study of Patient-Controlled Intrathecal Analgesia. **Regional Anesthesia and Pain Medicine**, v. 40, n. 4, p. 369–375, 2015.

BROGAN, S.; JUNKINS, S. Interventional therapies for the management of cancer pain. **The Journal of Supportive Oncology**, v. 8, n. 2, p. 52–9, 2010.

BRUEL, B. M.; BURTON, A. W. Intrathecal therapy for cancer-related pain. **Pain Medicine**, v. 17, n. 12, p. 2404–2421, Dec. 2016.

BRUERA, E. *et al.* The edmonton symptom assessment system (ESAS): a simple method for the assessment of palliative care patients. **J Palliat Care** ., v. 7, n. 2, p. 6–9, 1991.

BRUERA, E.; NEUMANN, C. M. The uses of psychotropics in symptom management in advanced cancer. **Psycho-Oncology**, v. 7, n. 4, p. 346–358, July 1998.

BUENO-GÓMEZ, N. Conceptualizing suffering and pain. **Philosophy, Ethics, and Humanities in Medicine**, v. 12, n. 1, Dec. 2017.

BUGGY, D. J. *et al.* Motor block during patient-controlled epidural analgesia with ropivacaine or ropivacaine/fentanyl after intrathecal bupivacaine for Cesarean section †. **British Journal of Anaesthesia**, v. 85, n. 3, p. 468–470, Sept. 2000.

BUKOWSKI, K.; KCIUK, M.; KONTEK, R. Mechanisms of multidrug resistance in cancer chemotherapy. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 9, p. 3233, May 2020.

BURTON, A. W. *et al.* Chronic Pain in the Cancer Survivor: A New Frontier. **Pain Medicine**, v. 8, n. 2, p. 189–198, Mar. 2007.

- CARACENI, A.; PORTENOY, R. K. An international survey of cancer pain characteristics and syndromes. **Pain**, v. 82, n. 3, p. 263–274, Sept. 1999.
- CARACENI, A.; SHKODRA, M. Cancer pain assessment and classification. **Cancers**, v. 11, n. 4, p. 510, Apr. 2019.
- CHAUDHRY, S. I. *et al.* Restricting symptoms in the last year of life. **JAMA Internal Medicine**, v. 173, n. 16, p. 1534, Sept. 2013.
- CHERNY, N. *et al.* Strategies to manage the adverse effects of oral morphine: an evidence-based report. **Journal of Clinical Oncology**, v. 19, n. 9, May 2001.
- CHERNY, N.; CARVER, A.; NEWTON, H. B. Chronic cancer pain syndromes and their treatment. *In*: NEWTON, H. B.; MALKIN, M. G. **Neurological complications of systemic cancer and antineoplastic therapy**. Boca Raton: Elsevier, 2022. p. 587–610.
- CHOU, R. *et al.* Management of postoperative pain: a clinical practice guideline from the american pain society, the american society of regional anesthesia and pain medicine, and the american society of anesthesiologists' committee on regional anesthesia, executive commi. **The Journal of Pain**, v. 17, n. 2, p. 131–157, Fev. 2016.
- COCKS, K. *et al.* Evidence-based guidelines for interpreting change scores for the european organisation for the research and treatment of cancer quality of life questionnaire core 30. **European Journal of Cancer**, v. 48, n. 11, p. 1713–1721, July 2012.
- DANG, Y.; LIU, F.; ZHAO, Y. P-Gp and TOPO II expression and their clinical significance in colon cancer. **Annals of Clinical and Laboratory Science**, v. 50, n. 5, p. 584–590, Sept. 2020.
- DAVIES, A. N. Breakthrough Cancer Pain. **Current Pain and Headache Reports**, v. 18, n. 6, p. 420, June 2014.
- DE JONG, P. C.; KANSEN, P. J. A comparison of epidural catheters with or without subcutaneous injection ports for treatment of cancer pain. **Anesth Analg** , v. 78, n. 1, p. 94–100, 1994.
- DE LEON-CASASOLA, O. Interventional procedures for cancer pain management: when are they indicated? **Cancer Investigation**, v. 22, n. 4, p. 630–642, Jan. 2004.
- DE OLIVEIRA FARIA, S. *et al.* Clinically significant changes in health-related quality of life in head and neck cancer patients following intensive nutritional care during radiotherapy. **European Journal of Oncology Nursing**, v. 56, p. 102065, Fev. 2022.
- DECOSTER, L. *et al.* Screening tools for multidimensional health problems warranting a geriatric assessment in older cancer patients: an update on SIOG recommendations. **Annals of Oncology**, v. 26, n. 2, p. 288–300, Fev. 2015.

DEER, T. R. *et al.* Polyanalgesic consensus conference 2012: recommendations for the management of pain by intrathecal (intraspinal) drug delivery: report of an interdisciplinary expert panel. **Neuromodulation: Technology at the Neural Interface**, v. 15, n. 5, Sept. 2012.

DEVLIN, J. W. *et al.* clinical practice guidelines for the prevention and management of pain, agitation/sedation, delirium, immobility, and sleep disruption in adult patients in the icu. **Critical Care Medicine**, v. 46, n. 9, p. e825–e873, Sept. 2018.

DICKENSON, A. H.; MATTHEWS, E. A.; SUZUKI, R. Neurobiology of neuropathic pain: mode of action of anticonvulsants. **European Journal of Pain**, v. 6, n. SA, p. 51–60, Jan. 2002.

DREWES, A. M. *et al.* Differences between opioids: pharmacological, experimental, clinical and economical perspectives. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 75, n. 1, p. 60–78, Jan. 2013.

EDINOFF, A. N. *et al.* Full opioid agonists and tramadol: pharmacological and clinical considerations. **Anesthesiology and Pain Medicine**, v. 11, n. 4, 6 Sept. 2021.

ERICHSEN, E. *et al.* Constipation in specialized palliative care: prevalence, definition, and patient-perceived symptom distress. **Journal of Palliative Medicine**, v. 18, n. 7, p. 585–592, July 2015.

FALK, S.; DICKENSON, A. H. Pain and nociception: mechanisms of cancer-induced bone pain. **Journal of Clinical Oncology**, v. 32, n. 16, June 2014a.

FALK, S.; DICKENSON, A. H. Pain and nociception: mechanisms of cancer-induced bone pain. **Journal of Clinical Oncology**, v. 32, n. 16, p. 1647–1654, June 2014b.

FALLON, M. *et al.* Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. **Annals of Oncology**, v. 29, p. iv166–iv191, Oct. 2018.

FAUL, F. *et al.* Statistical power analyses using G*Power 3.1: Tests for correlation and regression analyses. **Behavior Research Methods**, v. 41, n. 4, p. 1149–1160, Nov. 2009.

FIGUEIRÓ, J. A. B.; ÂNGELOTTI, G.; PIMENTA, C. A. D. M. **Dor e saúde mental**. São Paulo: Atheneu, 2004.

FITCHETT, G. *et al.* Care of the human spirit and the role of dignity therapy: a systematic review of dignity therapy research. **BMC Palliative Care**, v. 14, n. 1, Dec. 2015.

FITZCHARLES, M.-A. *et al.* Nociceptive pain: towards an understanding of prevalent pain conditions. **The Lancet**, v. 397, n. 10289, p. 2098–2110, May 2021.

FRANKEN, L. G. *et al.* Pharmacokinetic considerations and recommendations in palliative care, with focus on morphine, midazolam and haloperidol. **Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology**, v. 12, n. 6, p. 669–680, June 2016.

GABEL, F. *et al.* Morphine-3-glucuronide, physiology and behavior. **Frontiers in Molecular Neuroscience**, v. 15, p. 882443, May 2022.

GLARE, P. A systematic review of physicians' survival predictions in terminally ill cancer patients. **BMJ**, v. 327, n. 7408, July 2003.

GLARE, P.; WALSH, D.; SHEEHAN, D. The adverse effects of morphine: a prospective survey of common symptoms during repeated dosing for chronic cancer pain. **American Journal of Hospice and Palliative Medicine®**, v. 23, n. 3, May 2006.

GRECH, A.; MARKS, A. Existential suffering part 1: definition and diagnosis #319. **Journal of Palliative Medicine**, v. 20, n. 1, Jan. 2017.

HARVEY, V. L.; DICKENSON, A. H. Mechanisms of pain in nonmalignant disease. **Current Opinion in Supportive & Palliative Care**, v. 2, n. 2, p. 133–139, June 2008.

HAYARAN, N. *et al.* Unusual presentation of local anesthetic toxicity. **Journal of Clinical Anesthesia**, v. 36, Fev. 2017.

HEO, B. H. *et al.* Epidural Infusion of Morphine and Levobupivacaine through a Subcutaneous Port for Cancer Pain Management. **The Korean Journal of Pain**, v. 27, n. 2, p. 139–144, 2014.

HERMES, H. R.; LAMARCA, I. C. A. Cuidados paliativos: uma abordagem a partir das categorias profissionais de saúde. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 18, n. 9, Sept. 2013.

HOCHBERG, U. *et al.* Interventional Pain Management for Cancer Pain: An Analysis of Outcomes and Predictors of Clinical Response. **Pain Physician**, v. 23, n. 5, p. E451–E460, Sept. 2020.

HOPKINS, H. L.; DUGGETT, N. A.; FLATTERS, S. J. L. Chemotherapy-induced painful neuropathy. **Current Opinion in Supportive & Palliative Care**, v. 10, n. 2, p. 119–128, June 2016.

HUI, D.; BRUERA, E. The edmonton symptom assessment system 25 years later: past, present, and future developments. **Journal of Pain and Symptom Management**, v. 53, n. 3, p. 630–643, Mar. 2017.

HUI, D.; DEV, R.; BRUERA, E. The last days of life. **Current Opinion in Supportive & Palliative Care**, v. 9, n. 4, p. 346–354, Dec. 2015.

HUILLARD, O. *et al.* Sarcopenia and body mass index predict sunitinib-induced early dose-limiting toxicities in renal cancer patients. **British Journal of Cancer**, v. 108, n. 5, p. 1034–1041, Mar. 2013.

ILHAN, E. *et al.* The prevalence of neuropathic pain is high after treatment for breast cancer: a systematic review. **Pain**, v. 158, n. 11, p. 2082–2091, Nov. 2017.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (BRASIL). **Estimativa | 2023 Incidência de Câncer no Brasil**. Rio de Janeiro, 2022.

JAESCHKE, R.; SINGER, J.; GUYATT, G. H. Measurement of health status. **Controlled Clinical Trials**, v. 10, n. 4, p. 407–415, Dec. 1989.

JENSEN, M. Interpretation of visual analog scale ratings and change scores: a reanalysis of two clinical trials of postoperative pain. **The Journal of Pain**, v. 4, n. 7, Sept. 2003.

KALSO, E. *et al.* Epidural and subcutaneous morphine in the management of cancer pain: a double-blind cross-over study. **Pain**, v. 67, n. 2, p. 443–449, Oct. 1996.

KELLEY, A. S.; MORRISON, R. S. Palliative Care for the Seriously Ill. **New England Journal of Medicine**, v. 373, n. 8, p. 747–755, Aug. 2015.

KIBALY, C. *et al.* Non-nociceptive roles of opioids in the CNS: opioids' effects on neurogenesis, learning, memory and affect. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 20, n. 1, Jan. 2019.

KNOTKOVA, H.; FINE, P. G.; PORTENOY, R. K. Opioid rotation: the science and the limitations of the equianalgesic dose table. **Journal of Pain and Symptom Management**, v. 38, n. 3, Sept. 2009.

KNUDSEN, K. *et al.* Central nervous and cardiovascular effects of i.v. infusions of ropivacaine, bupivacaine and placebo in volunteers. **British Journal of Anaesthesia**, v. 78, n. 5, p. 507–514, May 1997.

KURITA, G. P. *et al.* Prevalence and predictors of cognitive dysfunction in opioid-treated patients with cancer: a multinational study. **Journal of Clinical Oncology**, v. 29, n. 10, p. 1297–1303, Apr. 2011.

KUTHIALA, G.; CHAUDHARY, G. Ropivacaine: A review of its pharmacology and clinical use. **Indian Journal of Anaesthesia**, v. 55, n. 2, p. 104–110, 2011.

LAU, J.; FLAMER, D.; MURPHY-KANE, P. Interventional anesthesia and palliative care collaboration to manage cancer pain: a narrative review. **Canadian Journal of Anesthesia/Journal Canadien D'anesthésie**, v. 67, n. 2, p. 235–246, Fev. 2020.

LEMA, M. J.; FOLEY, K. M.; HAUSHEER, F. H. Types and epidemiology of cancer-related neuropathic pain: the intersection of cancer pain and neuropathic pain. **The Oncologist**, v. 15, n. S2, May 2010.

LOESER, J. D.; COUSINS, M. J. Contemporary pain management. **The Medical Journal of Australia**, v. 153, n. 4, p. 208–12, 216, Aug. 1990.

LOESER, J. D.; MELZACK, R. Pain: an overview. **The Lancet**, v. 353, n. 9164, p. 1607–1609, May 1999.

LUGO, R. A.; KERN, S. E. Clinical Pharmacokinetics of Morphine. **Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy**, v. 16, n. 4, p. 5–18, Jan. 2002.

MACDONALD, E.; FARRAH, K. **Medical cannabis use in palliative care: review of clinical effectiveness and guidelines – an update [internet]**. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2019.

MALTONI, M. *et al.* A validation study of the WHO analgesic ladder: a two-step vs three-step strategy. **Supportive Care in Cancer**, v. 13, n. 11, p. 888–894, Nov. 2005.

MANDELBLATT, J. S. *et al.* Patient and physician decision styles and breast cancer chemotherapy use in older women: cancer and leukemia group b protocol 369901. **Journal of Clinical Oncology**, v. 30, n. 21, p. 2609–2614, July 2012.

MARÉCHAL, R. *et al.* Prognostic factors and prognostic index for chemonaïve and gemcitabine-refractory patients with advanced pancreatic cancer. **Oncology**, v. 73, n. 1–2, 2007.

MARINGWA, J. *et al.* Minimal clinically meaningful differences for the EORTC QLQ-C30 and EORTC QLQ-BN20 scales in brain cancer patients. **Annals of Oncology**, v. 22, n. 9, p. 2107–2112, Sept. 2011.

MEDINA, S.; KHAWAND-AZOULAI, M. Palliative care and symptom management in breast and gynecological cancers. *In*: CRISTIAN, A. (Ed.). **Breast cancer and gynecologic cancer rehabilitation**. [s.l.]: Elsevier, 2021. p. 275–287.

MEMTSOUDIS, S. G. *et al.* Association of multimodal pain management strategies with perioperative outcomes and resource utilization. **Anesthesiology**, v. 128, n. 5, p. 891–902, 1 maio 2018.

MERCADANTE, S. Opioid analgesics adverse effects: the other side of the coin. **Current Pharmaceutical Design**, v. 25, n. 30, p. 3197–3202, Nov. 2019.

MERCADANTE, V. *et al.* Salivary gland hypofunction and/or xerostomia induced by nonsurgical cancer therapies: ISOO/MASCC/ASCO guideline. **Journal of Clinical Oncology**, v. 39, n. 25, p. 2825–2843, Sept. 2021.

MORITA, T. *et al.* The Palliative Prognostic Index: a scoring system for survival prediction of terminally ill cancer patients. **Supportive Care in Cancer**, v. 7, n. 3, Apr. 1999.

MORLEY, J. E.; THOMAS, D. R.; WILSON, M.-M. G. Cachexia: pathophysiology and clinical relevance^{1,2}. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 83, n. 4, p. 735–743, Apr. 2006.

NIJS, J. *et al.* Nociplastic Pain Criteria or Recognition of Central Sensitization? Pain Phenotyping in the Past, Present and Future. **Journal of Clinical Medicine**, v. 10, n. 15, p. 3203, July 2021.

OFOEGBU, A.; B. ETTIENNE, E. Pharmacogenomics and morphine. **The Journal of Clinical Pharmacology**, v. 61, n. 9, p. 1149–1155, Sept. 2021.

OKEN, M. M. *et al.* Toxicity and response criteria of the eastern cooperative oncology group. **Am J Clin Oncol** . , v. 5, n. 6, p. 649–655, 1982.

OLIVEIRA, M. A. P.; PARENTE, R. C. M. Understanding randomized controlled trials. **Bras. J. Video-Sur**, v. 3, n. 4, p. 176–180, 2010.

PASIN, S. S.; SCHNATH, F. Cuidados de enfermagem na analgesia por cateter peridural. **Revista HCPA**, v. 27, n. 2, p. 69–73, 2007.

PENSON, M. M. R. T. *et al.* Morphine analgesia in cancer pain: Role of the glucuronides. **Journal of Opioid Management**, v. 1, n. 2, p. 83–90, May 2005.

PÉUS, D.; NEWCOMB, N.; HOFER, S. Appraisal of the Karnofsky Performance Status and proposal of a simple algorithmic system for its evaluation. **BMC Medical Informatics and Decision Making**, v. 13, n. 1, Dec. 2013.

PORTENOY, R. K. Treatment of cancer pain. **The Lancet**, v. 377, n. 9784, June 2011.

PORTENOY, R. K.; AHMED, E. Cancer Pain Syndromes. **Hematology/Oncology Clinics of North America**, v. 32, n. 3, p. 371–386, June 2018.

POUZERATTE, Y. *et al.* Patient-controlled epidural analgesia after abdominal surgery: ropivacaine versus bupivacaine. **Anesthesia & Analgesia**, v. 93, n. 6, p. 1587–1592, Dec. 2001.

QUIGLEY, C. *et al.* Plasma concentrations of morphine, morphine-6-glucuronide and morphine-3-glucuronide and their relationship with analgesia and side effects in patients with cancer-related pain. **Palliative Medicine**, v. 17, n. 2, Mar. 2003.

RADBRUCH, L. *et al.* Systematic review of the role of alternative application routes for opioid treatment for moderate to severe cancer pain: An EPCRC opioid guidelines project. **Palliative Medicine**, v. 25, n. 5, p. 578–596, July 2011.

RADBRUCH, L. *et al.* Redefining Palliative Care—A New Consensus-Based Definition. **Journal of Pain and Symptom Management**, v. 60, n. 4, p. 754–764, Oct. 2020.

RAJA, S. N. *et al.* The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. **Pain**, v. 161, n. 9, Sept. 2020.

RANGEL, O.; TELLES, C. Tratamento da dor oncológica em cuidados paliativos. **Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto**, v. 11, n. 2, p. 32–37, 2012.

RICHARDS, G. C. *et al.* The oxford catalogue of opioids: a systematic synthesis of opioid drug names and their pharmacology. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 87, n. 10, p. 3790–3812, Oct. 2021.

RINGASH, J. *et al.* Interpreting clinically significant changes in patient-reported outcomes. **Cancer**, v. 110, n. 1, p. 196–202, July 2007.

ROBERTO, A. *et al.* Living systematic review to assess the analgesic undertreatment in cancer patients. **Pain Practice**, v. 22, n. 4, p. 487–496, Apr. 2022.

SABINO, M. A. C.; MANTYH, P. W. Pathophysiology of bone cancer pain. **The Journal of Supportive Oncology**, v. 3, n. 1, p. 15–24, 2005.

SANDERS, J. J. *et al.* Measuring goal-concordant care: results and reflections from secondary analysis of a trial to improve serious illness communication. **Journal of Pain and Symptom Management**, v. 60, n. 5, p. 889–897.e2, Nov. 2020.

SCHOLZ, J. *et al.* The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic neuropathic pain. **Pain**, v. 160, n. 1, p. 53–59, Jan. 2019.

SCOTT, D. B. *et al.* Acute toxicity of ropivacaine compared with that of bupivacaine. **Anesthesia and Analgesia**, v. 69, n. 5, p. 563–9, Nov. 1989.

SEDHOM, R. *et al.* How palliative care teams can mitigate financial toxicity in cancer care. **Supportive Care in Cancer**, v. 29, n. 11, p. 6175–6177, Nov. 2021.

SILVESTRI, G. A. *et al.* Importance of faith on medical decisions regarding cancer care. **Journal of Clinical Oncology**, v. 21, n. 7, p. 1379–1382, Apr. 2003.

SINDT, J. E.; BROGAN, S. E. Interventional Treatments of Cancer Pain. **Anesthesiology Clinics**, v. 34, n. 2, p. 317–339, June 2016.

SJØGREN, P. *et al.* Is development of hyperalgesia, allodynia and myoclonus related to morphine metabolism during long-term administration?: Six case histories. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, v. 42, n. 9, Oct. 1998.

SMITH, T. J. *et al.* Randomized clinical trial of an implantable drug delivery system compared with comprehensive medical management for refractory cancer pain: impact on pain, drug-related toxicity, and survival. **Journal of Clinical Oncology**, v. 20, n. 19, p. 4040–4049, Oct. 2002.

SNYDER, C. F. *et al.* Asking the right questions: investigating needs assessments and health-related quality-of-life questionnaires for use in oncology clinical practice. **Supportive Care in Cancer**, v. 15, n. 9, p. 1075–1085, Aug. 2007.

STEINHAUSER, K. E. Factors considered important at the end of life by patients, family, physicians, and other care providers. **JAMA**, v. 284, n. 19, p. 2476, Nov. 2000.

STEINHAUSER, K. E. *et al.* State of the science of spirituality and palliative care research part i: definitions, measurement, and outcomes. **Journal of Pain and Symptom Management**, v. 54, n. 3, Sept. 2017.

STONE, C. A.; TIERNAN, E.; DOOLEY, B. A. Prospective validation of the palliative prognostic index in patients with cancer. **Journal of Pain and Symptom Management**, v. 35, n. 6, June 2008.

SUNG, H. *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 71, n. 3, p. 209–249, May 2021.

TAY, W.; HO, K.-Y. The role of interventional therapies in cancer pain management. **Annals of the Academy of Medicine, Singapore**, v. 38, n. 11, p. 989–97, Nov. 2009.

TEIXEIRA, R. U. F. *et al.* Correlation Between the Peak Nasal Inspiratory Flow and the Visual Analogue Scale Before and After Using a Nasal Decongestant. **Arquivos Internacionais de Otorrinolaringologia**, v. 15, n. 02, Apr. 2011.

TISHELMAN, C. *et al.* Are the most distressing concerns of patients with inoperable lung cancer adequately assessed? a mixed-methods analysis. **Journal of Clinical Oncology**, v. 28, n. 11, p. 1942–1949, Apr. 2010.

TRACEY, I.; MANTYH, P. W. The Cerebral Signature for Pain Perception and Its Modulation. **Neuron**, v. 55, n. 3, p. 377–391, Aug. 2007.

VAINIO, A.; TIGERSTEDT, I. Opioid treatment for radiating cancer pain: oral administration vs. epidural techniques. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, v. 32, n. 3, p. 179–185, Apr. 1988.

VAN DEN BEUKEN-VAN EVERDINGEN, M. H. J. *et al.* Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. **Annals of Oncology**, v. 18, n. 9, Sept. 2007.

VAN DEN BEUKEN-VAN EVERDINGEN, M. H. J. *et al.* Update on prevalence of pain in patients with cancer: systematic review and meta-analysis. **Journal of Pain and Symptom Management**, v. 51, n. 6, p. 1070- 1090.e9, June 2016.

VENTAFRIDDA, V. *et al.* A validation study of the WHO method for cancer pain relief. **Cancer**, v. 59, n. 4, Fev. 1987.

WALLACE, M.; YAKSH, T. Long-term spinal analgesic delivery: A review of the preclinical and clinical literature. **Regional Anesthesia and Pain Medicine**, v. 25, n. 2, Apr. 2000.

WARNER, N. S. *et al.* Bleeding Complications in Patients Undergoing Intrathecal Drug Delivery System Implantation. **Pain Medicine**, v. 18, n. 12, Dec. 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Integrating palliative care and symptom relief into primary health care: a WHO guide for planners, implementers and managers**. Geneva, 2018.

WIFFEN, P. J.; DERRY, S.; MOORE, R. A. Impact of morphine, fentanyl, oxycodone or codeine on patient consciousness, appetite and thirst when used to treat cancer pain. *In*: WIFFEN, P. J. (Ed.). **Cochrane database of systematic reviews**. Chichester, UK: John Wiley & Sons, 2014. p. CD011056.

WILSON, K. G. *et al.* Suffering with advanced cancer. **Journal of Clinical Oncology**, v. 25, n. 13, p. 1691–1697, May 2007a.

WONG, G. Y. *et al.* Effect of neurolytic celiac plexus block on pain relief, quality of life, and survival in patients with unresectable pancreatic cancer. **JAMA**, v. 291, n. 9, p. 1092, Mar. 2004.

XU, H.-W. *et al.* Expression of p-glycoprotein and multidrug resistance-associated protein is associated with multidrug resistance in gastric cancer. **Journal of International Medical Research**, v. 38, n. 1, p. 34–42, Feb. 2010.

YENNURAJALINGAM, S. *et al.* Patient-reported sleep disturbance in advanced cancer: frequency, predictors and screening performance of the Edmonton Symptom Assessment System sleep item. **BMJ Supportive & Palliative Care**, v. 7, n. 3, p. bmjspcare-2015-000847, Oct. 2015.

YOST, K. J.; ETON, D. T. Combining Distribution- and Anchor-Based Approaches to Determine Minimally Important Differences. **Evaluation & The Health Professions**, v. 28, n. 2, p. 172–191, June 2005.

ZHOU, S.-F. Structure, function and regulation of P-glycoprotein and its clinical relevance in drug disposition. **Xenobiotica**, v. 38, n. 7–8, p. 802–832, Aug. 2008.

ZHUANG, Y. *et al.* Molecular recognition of morphine and fentanyl by the human μ -opioid receptor. **Cell**, v. 185, n. 23, p. 4361- 4375.e19, Nov. 2022.

ZIELIŃSKA, A. *et al.* Management of pain in colorectal cancer patients. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, v. 157, p. 103122, Jan. 2021.

ZIS, P. *et al.* Pain as a First Manifestation of Paraneoplastic Neuropathies: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Pain and Therapy**, v. 6, n. 2, p. 143–151, Dec. 2017.

ANEXOS

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
ALFENAS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação do custo-efetividade do tratamento da dor oncológica com morfina/ropivacaína epidural em pacientes com neoplasia gastrointestinal sob cuidados paliativos no SUS.

Pesquisador: LARISSA HELENA LOBO TORRES PACHECO

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 78013917.7.0000.5142

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALFENAS - UNIFAL-MG

Patrocinador Principal: FUNDAÇÃO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE MINAS GERAIS

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.543.790

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo para avaliar o custo-efetividade de uma nova via de administração de opioides e adjuvantes em pacientes com dor oncológica de difícil controle clínico. Estudo quantitativo, experimental e randomizado. A população será constituída de 60 pacientes com neoplasia gastrointestinal, em tratamento paliativo para dor oncológica de difícil controle clínico. Os pacientes que concordarem em participar do estudo deverão assinar o termo de consentimento livre e esclarecido e serão divididos em dois grupos experimentais: controle e intervenção. O grupo controle (30 pacientes) receberá tratamento por via oral de acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dor Crônica do Ministério da Saúde: morfina (60-180mg/dia), pregabalina (150-300mg/dia) e duloxetina (30-120mg/dia), disponibilizados gratuitamente aos pacientes em Alfenas/MG. O grupo intervenção (30 pacientes) receberá solução anestésica contendo morfina (0,4mg/mL) e ropivacaína (7,5mg/mL) para administração por via epidural. A analgesia será controlada pelo paciente; caso ele sinta dor, o cuidador deverá aplicar 5mL da solução anestésica pelo cateter (Celsite ST304-19BBraun), implantado pelo médico anestesista por meio de cirurgia, assim que o paciente for admitido no estudo. Os critérios de seleção dos pacientes são idade superior a 18 anos e presença de cuidador com condições cognitivas que permita a administração adequada dos fármacos. Os pacientes serão acompanhados por até um

Endereço: Rua Gabriel Monteiro da Silva, 700

Bairro: centro

CEP: 37.130-000

UF: MG

Município: ALFENAS

Telefone: (35)3299-1318

Fax: (35)3299-1318

E-mail: comite.etica@unifal-mg.edu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
ALFENAS



Continuação do Parecer: 2.543.790

ano em consultas quinzenais e os instrumentos de avaliação aplicados no início, durante e ao término do estudo. A Escala Visual Analógica (EVA) e o questionários Short Form Survey (SF36) serão aplicados aos pacientes com periodicidade quinzenal e bimestral, respectivamente. As escalas de desempenho de Karnofsky (KPS), Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), de desempenho paliativo (PPS) e o índice de prognóstico paliativo (PPI) serão respondidos a cada 15 dias. Em ambos os grupos, o custo-efetividade para o SUS será avaliado por meio do custo diário (em reais) das internações e possíveis complicações devido à falta de efetividade do tratamento. O acompanhamento farmacoterapêutico será realizado pelo Formulário Padronizado Para a Realização da Consulta Farmacêutica do Ministério da Saúde. A monitorização terapêutica de morfina e seus metabólitos será realizada mensalmente por cromatografia líquida de alta eficiência acoplada a espectrometria de massa. O BDNF será quantificado por meio de ELISA. Os dados serão comparados por ANOVA de medidas repetidas, seguido do post-hoc Bonferroni, sendo considerados significativos para $p < 0,05$.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Comparar o custo-efetividade do tratamento morfina/ropivacaína via epidural versus tratamento convencional oral em pacientes com neoplasia gastrointestinal com dor de difícil controle clínico, em cuidados paliativos no SUS, visando qualidade de vida.

Objetivo Secundário:

- 1- Avaliar a intensidade da dor por meio da EVA, um instrumento unidimensional, no qual o paciente indica um valor numérico entre 0 e 10, sendo que o zero indica ausência de dor e o 10 a presença de dor intensa.
- 2- Avaliar a qualidade de vida, capacidade funcional e sobrevida por meio dos questionários SF-36, KPS, ECOG, PPI e PPS.
- 3- Comparar os custos para o SUS com internações e possíveis complicações como infecções hospitalares.
- 4- Realizar acompanhamento farmacoterapêutico, visando detecção e redução de reações adversas dos opioides e adjuvantes, como constipação, náusea, prurido, retenção urinária, tontura, diplopia, sedação, depressão respiratória, tolerância e dependência.

Endereço: Rua Gabriel Monteiro da Silva, 700
Bairro: centro **CEP:** 37.130-000
UF: MG **Município:** ALFENAS
Telefone: (35)3299-1318 **Fax:** (35)3299-1318 **E-mail:** comite.etica@unifal-mg.edu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
ALFENAS



Continuação do Parecer: 2.543.790

5-Realizar monitorização terapêutica de morfina e seus metabólitos, a morfina-6-glicuronídeo (M6G) e a morfina-3-glicuronídeo (M3G), para correlacionar a concentração plasmática com efeitos terapêuticos e adversos. A M6G possui efeito analgésico similar a morfina, enquanto a M3G contribui para os efeitos excitatórios da morfina.

6-Avaliar o BDNF como possível biomarcador de dor por meio da correlação entre sua concentração plasmática e o nível de dor observado no EVA.

- a. claros e bem definidos;
- b. coerentes com a propositura geral do projeto;
- c. exequíveis se conseguir verba da FAPEMIG

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Os pacientes do grupo intervenção serão submetidos à procedimento cirúrgico para implantação do cateter para permitir a administração dos fármacos por via epidural. Para tanto, serão submetidos a anestesia local e sedação. No entanto, o procedimento é simples e seguro, sendo realizado por médicos anestesiologistas capacitados em ambiente hospitalar. Entre os efeitos que podem ocorrer em decorrência deste procedimento

estão náuseas, sonolência, hipotensão e reação ao anestésico local. Também poderão ocorrer hemorragia, paraplegia/paraparesia, insuficiência respiratória, hipotensão, alteração do sensorio e morte. Caso o paciente apresente algum destes sintomas, a equipe médica deverá ser imediatamente informada, por meio dos contatos telefônicos presentes no TCLE, e estará preparada para dar o suporte. O paciente poderá desistir

de participar do estudo e o cateter poderá ser removido se paciente assim o desejar.

O maior risco do uso de cateteres de longa permanência é a ocorrência de complicações, entre as quais os processos infecciosos (DUARTE et al., 2004; ALMEIDA et al., 2011; ORTOLANI et al., 2012). Caso o paciente apresente qualquer sinal de infecção o cateter será retirado, será realizada cultura do material biológico e o paciente receberá antibioticoterapia. Nesse caso o paciente será excluído do presente estudo. Para minimizar o risco de infecções, o paciente e seu cuidador serão treinados quanto lavagem das mãos e assepsia do local de aplicação. Serão fornecidos clorexidina (antisséptico), gaze, luvas, agulhas e seringas descartáveis.

Outro possível risco seria o deslocamento do cateter, no entanto, cabe destacar que este é um risco remoto. Porém, o paciente e o cuidador serão treinados para detectar o deslocamento e, caso ocorra, o cateter será retirado e paciente excluído do estudo.

Endereço: Rua Gabriel Monteiro da Silva, 700
Bairro: centro **CEP:** 37.130-000
UF: MG **Município:** ALFENAS
Telefone: (35)3299-1318 **Fax:** (35)3299-1318 **E-mail:** comite.etica@unifal-mg.edu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
ALFENAS



Continuação do Parecer: 2.543.790

Benefícios:

O tratamento da dor de difícil controle clínico por via oral requer altas doses de opioides e adjuvantes, o que leva a efeitos adversos como constipação, náusea, prurido, retenção urinária, tontura, diplopia, sedação, depressão respiratória, tolerância e dependência. Assim, o principal benefício da implantação do cateter é a redução significativa da dor com menor número e intensidade de efeitos adversos sistêmicos, uma vez que a administração por via epidural proporciona acesso direto do opioide e anestésico local à sinapse responsável pela propagação da dor no corno

dorsal da medula espinal. Ainda, a via epidural permite a administração de anestésico local controlada pelo próprio paciente ou cuidador, o que contribui para maior eficácia da analgesia e para individualização do tratamento. O tratamento da dor por via epidural leva ao aumento da capacidade funcional dos pacientes e da percepção da qualidade de vida. Os benefícios aos pacientes proporcionados pelo presente estudo não se restringem ao grupo intervenção. Os pacientes de ambos os grupos terão os horários da quarta e da quinta-feira livres para consulta ambulatorial com o médico da equipe, além da equipe da SCMA e dos pesquisadores do presente projeto, que farão acompanhamento multiprofissional. Ainda, os pacientes poderão manter contato com os médicos da equipe 24 horas por dia, por meio de telefone celular.

- a. os riscos de execução do projeto foram bem avaliados, e estão bem descritos no projeto;
- b. os benefícios oriundos da execução do projeto justificam os riscos corridos;
- c. em todos os riscos descritos, o pesquisador apresentou uma correta ação minimizadora/corretiva desse risco.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

- a. Metodologia da pesquisa – está adequada aos objetivos do projeto;
- b. Referencial teórico da pesquisa – suficiente para aquilo que se propõe;
- c. Cronograma de execução da pesquisa – coerente com os objetivos propostos e está adequado ao tempo de tramitação do projeto.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

- a. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) – presente e adequado
- b. Termo de Assentimento (TA) – não se aplica
- c. Termo de Assentimento Esclarecido (TAE) – não se aplica

Endereço: Rua Gabriel Monteiro da Silva, 700
Bairro: centro **CEP:** 37.130-000
UF: MG **Município:** ALFENAS
Telefone: (35)3299-1318 **Fax:** (35)3299-1318 **E-mail:** comite.etica@unifal-mg.edu.br

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE
ALFENAS**



Continuação do Parecer: 2.543.790

- d. Termo de Compromisso para Utilização de Dados e Prontuários (TCUD) – não se aplica
- e. Termo de Anuência Institucional (TAI) – presente e adequado
- f. Folha de rosto - presente e adequado
- g. Projeto de pesquisa completo e detalhado - presente e adequado
- h. Outro (Termo de Compromisso da Santa Casa de Misericórdia de Alfenas) – presente e adequado

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovação.

Considerações Finais a critério do CEP:

O Colegiado do CEP acata o parecer do relator.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1002116.pdf	19/02/2018 13:57:14		Aceito
Outros	cartaacomitedeeticafev2018.pdf	19/02/2018 13:55:17	LARISSA HELENA LOBO TORRES PACHECO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoFev2018.pdf	19/02/2018 13:54:24	LARISSA HELENA LOBO TORRES PACHECO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLFev2018.pdf	19/02/2018 13:54:08	LARISSA HELENA LOBO TORRES PACHECO	Aceito
Outros	TermooutorgaFAPEMIG.pdf	24/01/2018 17:39:04	LARISSA HELENA LOBO TORRES PACHECO	Aceito
Cronograma	Cronogramadeexecucao.pdf	24/01/2018 17:28:11	LARISSA HELENA LOBO TORRES PACHECO	Aceito
Outros	Termodecooperacao.pdf	29/09/2017 16:52:53	LARISSA HELENA LOBO TORRES PACHECO	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	DeclaracaoCoparticipante.pdf	29/09/2017 16:52:18	LARISSA HELENA LOBO TORRES PACHECO	Aceito
Declaração de	TermoDeanuenciaUNIFAL.pdf	29/09/2017	LARISSA HELENA	Aceito

Endereço: Rua Gabriel Monteiro da Silva, 700

Bairro: centro

CEP: 37.130-000

UF: MG

Município: ALFENAS

Telefone: (35)3299-1318

Fax: (35)3299-1318

E-mail: comite.etica@unifal-mg.edu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
ALFENAS



Continuação do Parecer: 2.543.790

Instituição e Infraestrutura	TermoDeanuenciaUNIFAL.pdf	16:51:36	LOBO TORRES PACHECO	Aceito
Folha de Rosto	folhaDeRosto.pdf	29/09/2017 16:49:03	LARISSA HELENA LOBO TORRES PACHECO	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

ALFENAS, 14 de Março de 2018

Assinado por:
Marcela Filié Haddad
(Coordenador)

Endereço: Rua Gabriel Monteiro da Silva, 700
Bairro: centro **CEP:** 37.130-000
UF: MG **Município:** ALFENAS
Telefone: (35)3299-1318 **Fax:** (35)3299-1318 **E-mail:** comite.etica@unifal-mg.edu.br

QUESTIONÁRIO INICIAL

Data da entrevista: ____ / ____ / ____

Entrevistador: _____

Nome do paciente: _____

Parte I

Preenchido posteriormente pelo pesquisador

1. Diagnóstico de neoplasia: _____
2. CID _____
3. Presença de metástase () Sim () Não
4. Se sim, qual(is) o(s) local(is) _____
5. Número de identificação no estudo _____

Parte II

Preenchido pelo pesquisador

Início do questionário: _____ hora e minuto

6. Data de nascimento: _____

7. Idade _____

8. Sexo _____

Endereço _____

Complemento _____

Cidade _____

Telefone 1 _____ Telefone 2 _____

9. O senhor já foi à escola? () sim () não

Se a resposta for não, vá para a questão 13; se sim, continue

10. Qual o nível educacional mais alto que o senhor alcançou?

- | | |
|------------------------|------------------------------|
| () 1º grau incompleto | () Universitário incompleto |
| () 1º grau completo | () Universitário completo |
| () 2º grau incompleto | () Outro _____ |
| () 2º grau completo | |

11. Anos de escolaridade: _____ *Não inclui repetência*

12. Atualmente o(a) senhor(a):

- () É casado
 () Tem companheiro(a)*
 () É separado(a)/desquitado(a)/divorciado(a) *(incluir quem teve companheiro no passado)*
 () É viúvo(a) *(incluir quem teve companheiro no passado)*
 () É solteiro (nunca teve companheiro(a) nem foi casado(a))

**Relacionamento por pelo menos 6 meses, sem contrato legal ou religioso, residindo ou não na mesma casa*

14. Qual é sua raça ou cor?

- | | |
|------------|-----------------|
| () Branca | () Amarela |
| () Preta | () Indígena |
| () Parda | () Outra _____ |

15. Com quem o(a) senhor(a) mora?

Incluir companheiro(a), filhos (escrever o número), pai, mãe, sogro(a), outros (amigos, parentes). Explicar o grau de parentesco de todos

16. Somando todas as rendas, qual é o ganho mensal familiar?

- Menos de um salário mínimo por mês
- De um a três salários mínimos por mês
- Mais de três até seis salários mínimos por mês
- Mais de seis até dez salários mínimos por mês
- Mais de dez salários mínimos por mês

17. Quantas pessoas vivem/dependem deste ganho? _____

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado (a) a participar, como voluntário (a), da pesquisa – Avaliação do custo-efetividade do tratamento da dor oncológica com morfina/ropivacaína epidural em pacientes com neoplasia gastrointestinal sob cuidados paliativos no SUS. No caso de você concordar em participar, favor assinar ao final do documento. Sua participação não é obrigatória, e, a qualquer momento, você poderá desistir de participar e retirar seu consentimento. Sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador (a) ou com a instituição. Você receberá uma cópia deste termo onde consta o telefone e endereço do pesquisador (a) principal, podendo tirar dúvidas do projeto e de sua participação.

TÍTULO DA PESQUISA: Avaliação do custo-efetividade do tratamento da dor oncológica com morfina/ropivacaína epidural em pacientes com neoplasia gastrointestinal sob cuidados paliativos no SUS.

PESQUISADOR (A) RESPONSÁVEL: Profa. Dra. Larissa Helena Lobo Torres Pacheco.

ENDEREÇO: Rua Gabriel Monteiro da Silva, 700 - TELEFONE: 3701 9513

PESQUISADORES PARTICIPANTES: Carlos Marcelo de Barros

OBJETIVOS: Este estudo tem como objetivo avaliar a eficácia de um tratamento com cateter que permite a administração de medicamentos para dor oncológica por via epidural.

JUSTIFICATIVA: Os pacientes com dor oncológica de difícil controle necessitam de um cuidado humanizado para suportar o tratamento. No entanto, o tratamento via oral pode gerar reações adversas e internações hospitalares, o que eleva o risco de complicações, gerando maior custo para o SUS. Este estudo visa avaliar uma alternativa aos planos de tratamentos previstos no SUS.

PROCEDIMENTOS DO ESTUDO: Serão acompanhados dois grupos: controle e intervenção, separados por sorteio. O grupo controle continuará recebendo o tratamento por via oral de acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dor Crônica do Ministério da Saúde, disponibilizados gratuitamente aos pacientes em Alfenas/MG. O grupo intervenção receberá solução anestésica contendo morfina e ropivacaína para administração por via epidural pelo cateter, implantado pelo médico anestesista. O cateter pode permanecer implantado por tempo indeterminado. Todos os pacientes serão acompanhados por uma equipe multiprofissional incluindo o acompanhamento do uso dos medicamentos. Para avaliar a eficácia dos tratamentos serão aplicados questionários de avaliação de reações adversas e da qualidade de vida. Os pacientes deste estudo serão acompanhados durante um ano, e se depois deste período desejarem continuar o procedimento, o cateter será mantido, uma vez que ele pode permanecer por tempo indeterminado.

RISCOS E DESCONFORTOS: Os pacientes do grupo intervenção serão submetidos à procedimento cirúrgico para implantação do cateter. Para tanto, receberão anestesia local e sedação, sendo que o procedimento é simples e seguro e será realizado por médicos anestesistas capacitados. Entre os efeitos que podem ocorrer estão náuseas, sonolência, hipotensão e reação ao anestésico local. Também poderão ocorrer hemorragia, paraplegia/paraparesia, insuficiência respiratória, hipotensão, alteração do sensório e morte. Caso o paciente apresente algum destes sintomas, a equipe médica deverá ser imediatamente informada, por meio dos contatos telefônicos presentes neste Termo, e estará preparada para dar o suporte. O paciente deverá procurar o pronto-atendimento imediatamente, onde serão oferecidas medidas de suporte. O paciente poderá desistir de participar do estudo e o cateter poderá ser removido se paciente assim o desejar. O maior risco do uso de cateteres é a ocorrência infecções. Caso o paciente apresente qualquer sinal de infecção o cateter será retirado, será realizada cultura do material biológico e o paciente receberá antibioticoterapia. Nesse caso o paciente será excluído do presente estudo. Para minimizar o risco de infecções, o paciente e seu cuidador serão treinados quanto lavagem das mãos e assepsia do local de aplicação. Serão fornecidos antisséptico, gaze, luvas, agulhas e seringas descartáveis. Outro possível risco é o deslocamento do cateter, no entanto, cabe destacar que este é um risco remoto. Porém, caso ocorra, o cateter será retirado e paciente excluído do estudo.

BENEFÍCIOS: O principal benefício da implantação do cateter é a redução da dor com menor número e intensidade de efeitos adversos dos medicamentos. Além disso, o uso do cateter permite a administração de medicamentos controlada pelo próprio paciente ou cuidador, o que contribui para maior eficácia do tratamento da dor. Assim, haverá melhora das condições físicas e da qualidade de vida dos pacientes. Todos os pacientes do estudo serão beneficiados, pois terão horários livres na Clínica da Dor e Cuidados Integrados da Santa Casa de Misericórdia de Alfenas para consulta com o médico, além de acompanhamento multiprofissional. Ainda, os pacientes poderão manter contato com os médicos da equipe 24 horas por dia, por meio dos telefones (35)32996414 (Clínica Plenus), (35)988623821 (Dr. Carlos Marcelo). O local de atendimento será na Clínica Plenus da Santa Casa de Alfenas, que fica na Rua coronel Pedro Correa, 520, Quinto Andar, Centro, Alfenas-MG.

CUSTO/REEMBOLSO PARA O PARTICIPA: não haverá nenhum gasto com sua participação. Você também não receberá nenhum pagamento com a sua participação. Esclarecimentos a respeito da pesquisa poderão ser obtidos a qualquer momento, sendo que, caso queira desistir, basta solicitar a sua saída bastando informar ao pesquisador.

CONFIDENCIALIDADE DA PESQUISA: Os dados coletados pelos pesquisadores serão sigilosos e todos os resultados poderão ser utilizados para elaboração de trabalhos científicos, onde, porém não constará a identificação ou dados pessoais da paciente.

Assinatura do Pesquisador Responsável: _____

Eu, _____, declaro que li as informações contidas nesse documento, fui devidamente informado (a) pelo pesquisador (a) - Larissa Helena Lobo Torres Pacheco – dos procedimentos que serão utilizados, riscos e desconfortos, benefícios, custo/reembolso dos participantes, confidencialidade da pesquisa, concordando ainda em participar da pesquisa. Foi-me garantido que posso retirar o consentimento a qualquer momento, sem qualquer penalidade ou interrupção de meu acompanhamento/assistência/tratamento. Declaro ainda que recebi uma cópia desse Termo de Consentimento. Poderei consultar o pesquisador responsável (acima identificado) ou o CEPUNIFAL-MG, com endereço na Universidade Federal de Alfenas, Rua Gabriel Monteiro da Silva, 700, Centro, CEP - 37130-001, Fone: (35) 3701-9153, no e-mail: comite.etica@unifal-mg.edu.br sempre que entender necessário obter informações ou esclarecimentos sobre o projeto de pesquisa e minha participação no mesmo. Os resultados obtidos durante este estudo serão mantidos em sigilo, mas concordo que sejam divulgados em publicações científicas, desde que meus dados pessoais não sejam mencionados.

Alfenas, _____ de _____ de 20____.

(Nome por extenso) (Assinatura)

Paciente: _____

Data: ____ / ____ / ____

Escala de Desempenho de Karnofsky (KPS)

Situação clínico-funcional	Pontuação	Comentários
A - Apto para exercer suas atividades normalmente e trabalhar. Não é necessário nenhum cuidado especial.	100%	Sem sinais ou queixas, sem evidência de doença.
	90%	Mínimos sinais e sintomas, capaz de realiza suas atividades com esforço.
	80%	Sinais e sintomas maiores, realiza suas atividades com esforço.
B - Inapto para trabalhar. Capaz para viver em casa, cuidar dar maioria das necessidades pessoais. Necessita de um grau variável de assistência.	70%	Cuida de si mesmo, não é capaz de trabalhar.
	60%	Necessita de assistência ocasional, capaz de trabalhar.
	50%	Necessita de assistência considerável e cuidados médicos frequentes.
C - Incapaz de cuidar de si mesmo. Requer assistência equivalente à hospitalar. A doença pode estar progredindo rapidamente.	40%	Necessita de cuidados médicos especiais.
	30%	Extremamente incapacitado, necessita de hospitalização, mas sem iminência de morte.
	20%	Muito doente, necessita suporte.
	10%	Moribundo, morte iminente.

Escala *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)

Pontuação	Situação clínico-funcional
0	Completamente ativo; capaz de realizar todas as suas atividades sem restrição (KPS 90-100%).
1	Restrição a atividades físicas rigorosas; é capaz de trabalhos leves e de natureza sedentária (KPS 70-80%).
2	Capaz de realizar todos os autocuidados, mas incapaz de realizar qualquer atividade de trabalho; em pé aproximadamente 50% das horas em que o paciente está acordado (KPS 50-60%).
3	Capaz de realizar somente autocuidados limitados, confinado ao leito ou cadeira mais de 50% das horas em que o paciente está acordado (KPS 30-40%).
4	Completamente incapaz de realizar autocuidados básico, totalmente confinado ao leito ou à cadeira (KPS < 30%).
5	Morto

Escala de Desempenho Paliativo (PPS)

Pontos (%)	Situação clínico-funcional				
	Deambulação	Atividade e evidência da doença	Autocuidado	Ingestão	Nível de consciência
100	Completa	Atividade normal e trabalho; sem evidência de doença.	Completo	Normal	Completa
90	Completa	Atividade normal e trabalho; alguma evidência de doença.	Completo	Normal	Completa
80	Completa	Atividade normal com esforço; alguma evidência de doença.	Completo	Normal ou reduzida	Completa
70	Reduzida	Incapaz para o trabalho; doença significativa.	Completo	Normal ou reduzida	Completa
60	Reduzida	Incapaz para hobbies / trabalho doméstico; doença significativa.	Assistência ocasional.	Normal ou reduzida	Completa ou períodos de confusão.
50	Maior parte de tempo sentado ou deitado	Incapacitado para qualquer trabalho; doença extensa.	Assistência considerável	Normal ou reduzida	Completa ou períodos de confusão.
40	Maior parte do tempo acamado	Incapaz para a maioria das atividades; doença extensa.	Assistência quase completa	Normal ou reduzida	Completa ou sonolência. +/- confusão
30	Totalmente acamado	Incapaz para qualquer atividade; doença extensa.	Dependência completa	Normal ou Reduzida	Completa ou sonolência. +/- confusão
20	Totalmente acamado	Incapaz para qualquer atividade; doença extensa.	Dependência completa	Mínima a pequenos goles	Completa ou sonolência. +/- confusão
10	Totalmente acamado	Incapaz para qualquer atividade; doença extensa.	Dependência completa	Cuidados com a boca	Sonolência ou coma. +/- confusão
0	Morte	-	-	-	-



Projeto de Pesquisa
PPSUS



Índice de Prognóstico Paliativo (PPI)

Fator	Escore parcial
PPS 10-20%	4
PPS 30-50%	2,5
PPS > 50%	0
<i>Delirium</i> (presente ou ausente)	4
Dispneia em repouso (presente ou ausente)	3,5
Ingestão oral severamente reduzida	2,5
Ingestão oral moderadamente reduzida	1
Ingestão oral normal	0
Edema (presente ou ausente)	1
Escore total	

Escore total e sobrevida estimada:

Grupo A (Total < 2,0): > 6 semanas

Grupo B (Total entre 2,0 - 4,0): 3 - 6 semanas

Grupo C (Total > 4,0): < 3 semanas

Paciente: _____

Data: ____ / ____ / ____

Edmonton Symptom Assessment Scale (ESAS)

Esta é uma escala de avaliação de sintomas. Você responderá a 10 itens com respostas que variam de 0 (mínima intensidade) a 10 (máxima intensidade). Por favor, circule o número que melhor descreve os seus sintomas nas últimas 24 horas:	
Sem dor	Pior Dor possível
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
Sem cansaço (fraqueza)	Pior cansaço (fraqueza) possível
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
Sem náusea (enjoo)	Pior náusea (enjoo) possível
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
Sem tristeza	Pior tristeza possível
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
Sem ansiedade	Pior ansiedade possível
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
Sem sonolência	Pior sonolência possível
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
Melhor apetite	Pior apetite possível
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
Melhor sensação de bem estar	Pior sensação de mal estar possível
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
Sem falta de ar	Pior falta de ar possível
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
Melhor sono	Pior sono possível
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	


EORTC QLQ-C30 (versão 3.0.)

Nós estamos interessados em alguns dados sobre você e sua saúde. Responda, por favor, a todas as perguntas fazendo um círculo no número que melhor se aplica a você. Não há respostas certas ou erradas. As informações que você fornecer permanecerão estritamente confidenciais.

Por favor, preencha suas iniciais:

--	--	--	--

Sua data de nascimento (dia, mês, ano):

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Data de hoje (dia, mês, ano):

31

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

	Não	Pouco	Modera- damente	Muito
1. Você tem alguma dificuldade quando faz grandes esforços, por exemplo carregar uma bolsa de compras pesada ou uma mala?	1	2	3	4
2. Você tem alguma dificuldade quando faz uma <u>longa</u> caminhada?	1	2	3	4
3. Você tem alguma dificuldade quando faz uma <u>curta</u> caminhada fora de casa?	1	2	3	4
4. Você tem que ficar numa cama ou na cadeira durante o dia?	1	2	3	4
5. Você precisa de ajuda para se alimentar, se vestir, se lavar ou usar o banheiro?	1	2	3	4

Durante a última semana:

	Não	Pouco	Modera- damente	Muito
6. Tem sido difícil trabalhar ou realizar suas atividades diárias?	1	2	3	4
7. Tem sido difícil praticar seu hobby ou participar de atividades de lazer?	1	2	3	4
8. Você teve falta de ar?	1	2	3	4
9. Você tem tido dor?	1	2	3	4
10. Você precisou repousar?	1	2	3	4
11. Você tem tido problemas para dormir?	1	2	3	4
12. Você tem se sentido fraco/a?	1	2	3	4
13. Você tem tido falta de apetite?	1	2	3	4
14. Você tem se sentido enjoado/a?	1	2	3	4
15. Você tem vomitado?	1	2	3	4
16. Você tem tido prisão de ventre?	1	2	3	4

Por favor, passe à página seguinte

PORTUGUESE (BRAZIL)

Durante a última semana:	Não	Pouco	Moderadamente	Muito
17. Você tem tido diarreia?	1	2	3	4
18. Você esteve cansado/a?	1	2	3	4
19. A dor interferiu em suas atividades diárias?	1	2	3	4
20. Você tem tido dificuldade para se concentrar em coisas como ler jornal ou ver televisão?	1	2	3	4
21. Você se sentiu nervoso/a?	1	2	3	4
22. Você esteve preocupado/a?	1	2	3	4
23. Você se sentiu irritado/a facilmente?	1	2	3	4
24. Você se sentiu deprimido(a)?	1	2	3	4
25. Você tem tido dificuldade para se lembrar das coisas?	1	2	3	4
26. A sua condição física ou o tratamento médico tem interferido em sua vida <u>familiar</u> ?	1	2	3	4
27. A sua condição física ou o tratamento médico tem interferido em suas atividades <u>sociais</u> ?	1	2	3	4
28. A sua condição física ou o tratamento médico tem lhe trazido dificuldades financeiras?	1	2	3	4

Para as seguintes perguntas, por favor, faça um círculo em volta do número entre 1 e 7 que melhor se aplica a você.

29. Como você classificaria a sua saúde em geral, durante a última semana?

1	2	3	4	5	6	7
Péssima					Ótima	

30. Como você classificaria a sua qualidade de vida em geral, durante a última semana?

1	2	3	4	5	6	7
Péssima					Ótima	