
O uso terapêutico da morfina em pacientes neoplásicos The therapeutic use of morphine in neoplastic patients

CRISTIANE ANDREIA SOARES¹
HELENA MARIA PERES¹
GISELE LOPES BERTOLINI²

RESUMO: Esse trabalho visa mostrar a eficácia da morfina para o tratamento da dor crônica em pacientes cancerosos. Para ser útil e eficaz, a morfina deve ser indicada no momento correto, inserindo-a como parte de um tratamento sistêmico. A dor do câncer requer um tratamento prolongado com altas doses de morfina, podendo levar à tolerância e dependência; mesmo assim, o vício é incomum. Contudo, há pacientes que experimentam efeitos colaterais aos analgésicos opióides sistêmicos. Os bloqueios anestésicos e injeção de analgésicos opióides por via subaracnóidea têm lugar de destaque no tratamento da dor cancerosa.

Palavras-chave: Morfina. Dor. Neoplasia.

ABSTRACT: That work aims to denote the efficacy of morphine in the treatment of chronic pain in cancerous patients. For being helpful and effective, morphine must be indicated at the right time and inserted as part of a systemic treatment. Pain in cancer requires elongated treatment with high doses of morphine and it can induce tolerance and dependence; anyway, the addiction is uncommon. However, there are patients that experiment side effects to systemic opioid analgesics. The anesthetic blocks and subarachnoid administration of opioid analgesics have a

¹Discente do curso de Farmácia da Faculdade Ingá - UNINGÁ, Maringá-PR;

²Docente dos cursos de Farmácia e Odontologia da Faculdade Ingá - UNINGÁ, Maringá-PR e Doutora em Ciências pela Universidade de São Paulo, Área de Fisiologia Humana (USP/SP) – Av. Colombo 9727 Km130, Cep 87070-080, Maringá-PR, e-mail: farmacia@uninga.br

distinction role in the treatment of cancer pain.

Key-words: Morphine. Pain. Cancer.

INTRODUÇÃO

O presente trabalho tem como objetivo avaliar o uso da morfina em pacientes neoplásicos, geralmente em fase terminal, visando o bem estar do paciente e da família. Para isso, é necessário o controle das doses para evitar que os efeitos colaterais não sejam excessivos a ponto de interferir na qualidade dos seus últimos momentos de vida.

A morfina é um analgésico opióide que possui efeitos importantes no sistema nervoso central e sistema gastrointestinal. Por possuir toxicidade aguda, é considerada droga de abuso, causadora de dependência; por isso, seu uso é restrito somente em casos especiais como tratamento da dor crônica.

Esse fármaco atua nos receptores opiáceos que estão ligados à proteína G, promovem abertura dos canais de potássio e inibem a abertura dos canais de cálcio voltagem dependentes. Com isso, não há liberação de transmissor, causando analgesia.

A morfina não é totalmente absorvida; com isso, requer doses adicionais, podendo ocorrer intoxicação. Seu efeito é imediato e maior quando administrado por via intravenosa, pois evita o efeito de primeira passagem no fígado.

Esse fármaco se acumula no tecido adiposo, fazendo com que seu efeito se prolongue por vários dias após a última dose estando presente na urina e fezes; sua eliminação é por filtração glomerular, porém, pacientes com problemas de insuficiência renal não devem fazer uso da morfina.

Entre os efeitos farmacológicos da morfina, é importante destacar a analgesia, euforia, depressão respiratória, depressão do reflexo da tosse, náusea, vômito, constipação, prurido e dependência. Esses efeitos desejáveis e indesejáveis podem acontecer por mecanismos de atuação diferentes, mas a maioria está ligada aos receptores μ .

Hoje, há um método eficiente em que o próprio paciente, através de um cateter, administra a dose suficiente para sua analgesia.

A dor pode estar relacionada a uma série de fatores ligados a respostas desfavoráveis, ou seja, é um alerta de que algo de errado está acontecendo com esse organismo.

A dor neoplásica é um desses eventos, principalmente em fase terminal, onde ela é intensa e a solução mais eficaz é a administração de morfina. Controlando as doses para evitar efeitos adversos drásticos, é possível promover alívios e conforto ao paciente que procura passar seus últimos momentos de vida com tranquilidade e sem sofrimentos, na medida do possível.

Neoplasia pode ser entendida como alterações celulares que comprometem a estrutura tecidual. Embora esteja relacionada a uma série de fatores: alimentares, genéticos, agentes físicos, químicos, hormonais e virais, essa patologia acomete com maior incidência homens e pessoas com mais de 65 anos de idade.

O tratamento destinado à cura de maior eficácia é a retirada do câncer através da cirurgia curativa. Radioterapia, quimioterapia e antineoplásicos são recursos curativos e de controle e promovem a morte de células tumorais.

Devido à dor intensa provocada pelos grandes tumores, há o tratamento paliativo e restrito, ou seja, esse tratamento não tem intuito de promover a cura do paciente. Consiste apenas em amenizar a dor angustiante causada pelo câncer.

O tratamento consiste em medicações analgésicas, iniciadas de maneira gradual, respeitando a intensidade da dor e as condições do paciente.

As doses devem ser proporcionais à promoção de analgesia, sempre se atentando aos efeitos colaterais. Sempre que possível, associar analgésicos menos potentes com a morfina; com isso, diminui-se a dose deste opiáceo potente.

Os pacientes acometidos por intensas e constantes manifestações dolorosas, induzidas por neoplasias comprovadas mediante laudo médico, terão, em programa especial de controle da dor oncológica, tratamento privilegiado e gratuito, quanto ao acesso às prescrições e dispensação de analgésicos entorpecentes ou correlatos, no âmbito do Sistema Único de Saúde.

Receber cuidados paliativos eficientes é um direito de cada paciente e dever de cada profissional. Portanto, é possível prevenir essa doença que vem sendo uma das maiores causas de morte no mundo; para isso, é necessária uma alimentação controlada, proteção contra radiações e agentes cancerígenos e uso correto de hormônios.

DEFINIÇÃO DA MORFINA (HISTÓRICO)

A morfina é uma substância derivada do ópio ou extraída da *papoula*. Foi o primeiro analgésico introduzido na medicina; é utilizado como parâmetro no desenvolvimento de novos analgésicos, embora nenhum outro possa ser considerado superior à morfina, apenas equivalente. Esse fármaco é indicado para o tratamento da dor crônica moderada à intensa, causando alívio sintomático sem promover a cura da doença. Por isso, o médico deve avaliar a relação risco/benefício, uma vez que esta pode causar uma série de danos ao paciente; por Craig e Stitzel (2005).

Goodman e Gilman (2006) relatam que um grande problema relacionado à morfina é sua toxicidade aguda, podendo levar a uma superdosagem clínica e acidental em viciados, ou tentativas de suicídio. O fato de não ser totalmente absorvido, requer doses adicionais, levando a uma possível intoxicação.

Dizem também que a tríade coma, pupilas puntiformes e respiração deprimida sugerem envenenamento por opióide, e é confirmado por possíveis marcas de agulha na pele do paciente. O tratamento requer a princípio alívio das vias aéreas e ventilação do indivíduo. A administração de um antagonista ajuda a reverter à depressão respiratória sem provocar uma síndrome de abstinência.

Segundo Craig e Stitzel (2005), a estrutura básica da morfina pode ser modificada através de pequenas alterações moleculares, que modificam os efeitos da droga. A acetilação dos grupos hidroxila resulta na síntese da heroína, que tem maior capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica. No cérebro, essa é convertida em morfina e monoacetilmorfina. Alguns pesquisadores atribuem os efeitos devido à morfina convertida, outros, afirmam que a ação anestésica se deve à heroína previamente sintetizada. Seus efeitos mais importantes se atribuem ao sistema nervoso central e ao sistema gastrointestinal. Entre eles a analgesia, euforia, depressão respiratória, depressão de reflexo da tosse, náusea e vômito. Os mecanismos de atuação da morfina são diferentes para cada tipo de ação, visto que na maioria dos casos ela está ligada aos receptores u.

A estrutura básica da morfina consiste na fusão de quatro ou cinco anéis aromáticos, rígidos, em forma de T, com um anel fenilpiperidina e um anel aromático hidroxilado, constituindo, respectivamente, a parte superior e o eixo vertical.

Goodman e Gilman (2006) dizem que a morfina é absorvida pela pele, mucosas, trato respiratório, sendo a via sistêmica a mais potente; é transformada em dois metabólitos, que são morfina-6-glicuronídeo e a morfina-3-glicuronídeo, que cruzam a barreira hematoencefálica exercendo efeitos clínicos. É eliminada por filtração glomerular e são encontradas pequenas quantidades nas fezes e na urina por vários dias após a última dose.

Esse fármaco interage com outros medicamentos, exagerando e prolongando seu efeito quando administrado concomitantemente com inibidores da MAO e antidepressivos tricíclicos; pequenas doses de anfetamina aumentam seu efeito analgésico e euforizantes e diminuem seus efeitos colaterais sedativos.

A maioria dos efeitos colaterais da morfina está ligada às suas ações farmacológicas. Estas compreendem depressão respiratória, náuseas, vômitos, tonturas, turvação mental, constipação e espasmo biliar (CRAIG; STITZEL, 2005).

Craig e Stitzel (2005) afirmam que a morfina, assim como todos os opióides, desencadeia a liberação de histamina, produzindo a sensação de prurido e constrição bronquiolar. Contudo, vale ressaltar que esse fármaco é indicado em casos de doença terminal como o câncer, quando a analgesia fornece um alívio e redução do sofrimento e angústia nos últimos momentos de vida do paciente, e assim, promovendo certa tranquilidade para a família.

A morfina oral sofre efeito de primeira passagem e sua conjugação a glicuronidação pelo fígado diminui a biodisponibilidade nessa via. Sua distribuição pelos tecidos é rápida, apesar de sua lipofilicidade. Além de atravessar a barreira hematoencefálica rapidamente, também atravessa a placenta atingindo o feto. Por isso, deve-se administrar com cautela durante a gestação, descreve Goodman e Gilman (2006). E é devido a esses efeitos tóxicos e indesejáveis que a morfina é um medicamento controlado. Sua obtenção requer receita médica, limitada há 30 dias. Sua prescrição é cuidadosa. As doses iniciais devem ser baixas, principalmente em idosos, lactentes, crianças e pacientes com comprometimento da função renal e respiratória.

MECANISMOS DE AÇÃO

Os opióides provavelmente foram estudados mais intimamente do que qualquer outro grupo de fármacos no esforço de entender seus

efeitos poderosos em termos moleculares, fisiológicos e bioquímicos, e para usar esse entendimento no desenvolvimento de fármacos opióides como analgésicos com vantagens significativas sobre a morfina (RANG et al., 2003).

Sabe-se que, atualmente, existem muitos compostos com propriedades farmacológicas semelhantes às da morfina, porém, nenhum comprovou ser clinicamente superior à morfina no alívio da dor. A morfina continua sendo o padrão com o qual os novos analgésicos são comparados (GOODMAN; GILMAN, 1996).

A ação da morfina inicia após a ativação dos receptores opióides. Os principais receptores são: μ , κ , δ . Os receptores μ são responsáveis pela maioria dos efeitos analgésicos dos opiáceos, sendo que a maioria dos opiáceos analgésicos são agonistas do receptor μ . Os receptores κ são mais importantes na periferia, mas também contribuem para a analgesia. Os receptores δ contribuem para a analgesia ao nível espinhal e podem originar sedação e disforia. Eles produzem relativamente poucos efeitos indesejáveis e não contribuem para a dependência. Alguns analgésicos são relativamente κ -seletivos. Existem também os receptores σ que não são receptores opiáceos verdadeiros, mas são sítios de ação de certos fármacos psicomiméticos, aos quais alguns opiáceos se ligam (RANG et al., 2003).

Os sítios receptores para opióides foram isolados com técnicas de imuno-histoquímica e de auto-radiografia. Uma elevada concentração de receptores está localizada no corno dorsal da medula espinhal, núcleo trigêmeo medular, tálamo, hipotálamo, substância periaquedutal cinzenta, núcleos da rafe, na região ventral superior do bulbo e da ponte *locus ceruleus*. Algumas dessas regiões estão relacionadas às vias inibitórias descendentes que modulam a transmissão do estímulo doloroso. Observa-se, também, presença de receptores nas amígdalas e córtex cerebrais, no hipocampo, no núcleo caudado e globo pálido, na medula supra-renal, nos plexos nervosos e glândulas exócrinas do estômago e intestino, sugerindo a participação dos opióides na regulação do comportamento motor, afetivo, neurovegetativo e neuroendócrino (SILVA, 2002).

Todos os receptores opiáceos estão ligados através das proteínas G à inibição da adenilato ciclase. Eles também exercem efeitos sobre os canais iônicos através da proteína G diretamente acoplada ao canal. Desta forma, os opióides promovem a abertura dos canais de potássio (causando hiperpolarização) e inibem a abertura dos canais de cálcio voltagem dependentes (inibindo a liberação do transmissor) (RANG et al., 2003).

O resultado final da diminuição intracelular do cálcio consiste em redução na liberação de dopamina, serotonina, e peptídeos nociceptivos, como a substância P, com conseqüente bloqueio da transmissão nociceptiva (CRAIG; STITZEL, 2005).

Estes são os principais efeitos vistos ao nível da membrana e tais efeitos reduzem a excitabilidade neuronal. Portanto, o efeito global é inibitório ao nível celular. Ao nível celular, todos os três tipos de receptores medeiam efeitos muitos semelhantes, embora a distribuição heterogênea dos receptores signifique que neurônios e vias particulares sejam afetados seletivamente por agonistas diferentes (RANG et al., 2003).

A estrutura química da morfina pode ser modificada através de alterações moleculares mínimas, que modificam drasticamente os efeitos da droga. A morfina sofre no fígado glicuronidação no grupo hidroxila fenólico (C3). A proteção desse grupo com o grupo metila, torna a molécula menos suscetível a glicuronidação e diminui o efeito de primeira passagem pelo fígado. Todavia, a glicuronidação da morfina no grupo hidroxila em (C6) resulta na formação de um metabólito ativo, a morfina-6-glicuronídeo, que contribui para a atividade da morfina e estende a sua duração de ação (CRAIG; STITZEL, 2005).

Segundo Goodman e Gilman (1996), a informação que se tem é de que os receptores opióides são amplamente distribuídos no cérebro. Os opióides são eficazes como analgésicos quando dadas intratecalmente em doses pequenas, implicando que uma ação central pode ser responsável pelo seu efeito analgésico. Ao nível espinhal, a morfina inibe a transmissão dos impulsos nociceptivos através do corno dorsal e suprime os reflexos nociceptivos espinais. Ela inibe a liberação da substância P dos neurônios do corno dorsal, por um efeito inibitório pré-sináptico sobre as terminações centrais dos neurônios aferentes nociceptivos. A analgesia induzida pelos opióides deve-se a ações em vários locais do Sistema Nervoso Central (SNC), pois foram identificados locais medulares e vários supramedulares.

Ainda segundo Goodman e Gilman, a morfina inibe seletivamente vários reflexos nociceptivos e parece que pelo menos três mecanismos estão envolvidos. Os receptores de opióides nas terminações dos nervos aferentes primários medeiam à inibição da liberação de neurotransmissores, incluindo a substância P. A morfina também antagoniza os efeitos da substância P exógena por exercer ações inibitórias pós-sinápticas dos interneurônios e nos neurônios de efluxo do

feixe espinotalâmico que transportam a informação nociceptiva para os centros mais altos no cérebro.

FARMACOCINÉTICA

ABSORÇÃO

A morfina é lenta e irregularmente absorvida e é comumente administrada por injeção intravenosa ou intramuscular para tratar a dor aguda severa; contudo, a morfina oral é com frequência usada para tratar a dor crônica e preparações de liberação lenta estão disponíveis para aumentar sua duração de ação (RANG et al., 2003). A conjugação a glicuronídeo da morfina diminui a biodisponibilidade oral do fármaco. Após absorção, a morfina distribui-se rapidamente por todos os tecidos, apesar de a distribuição ser limitada em virtude de sua lipofilicidade (CRAIG; STITZEL, 2005).

De maneira geral, os opióides são rapidamente absorvidos pelo trato gastrointestinal; a absorção pela mucosa retal é boa e já existem alguns fármacos, como exemplo a morfina, na forma de supositórios. Os opióides mais lipófilos são prontamente absorvidos pela mucosa nasal e bucal. Aqueles com maior lipossolubilidade também podem ser absorvidos por via transdérmica. Os opióides são absorvidos prontamente depois da injeção subcutânea ou intramuscular e podem penetrar bem na medula após a administração epidural ou intratecal.

O efeito de uma determinada dose de morfina é menor depois da administração oral do que após a parenteral em virtude de um metabolismo de primeira passagem no fígado variável, porém significativa. Por exemplo, a biodisponibilidade dos preparados orais de morfina é cerca de 25% apenas. O formato da curva tempo-efeito varia conforme a via de administração, de modo que a duração da ação é um pouco maior na via oral. Se for feito um ajuste para a variação do metabolismo de primeira passagem e para a depuração, é possível proporcionar um alívio adequado da dor com a administração oral da morfina. A morfina tem ação imediata quando administrada por via intravenosa. A duração da analgesia mostra uma variação relativamente pequena quando se administra inicialmente a morfina (GOODMAN; GILMAN, 1996).

DISTRIBUIÇÃO E DESTINO

Cerca de um terço da concentração plasmática terapêutica da morfina está ligada à proteína. A morfina em si não persiste nos tecidos e as concentrações teciduais são pequenas 24 horas após a última dose.

A meia-vida plasmática da maioria dos análogos da morfina é de três a seis horas. O metabolismo hepático é o principal modo de inativação, geralmente por conjugação com o ácido glicurônico, formando glicuronídeos. Isto ocorre nas hidroxilas 3 e 6, e estes glicuronídeos constituem uma fração considerável do fármaco na corrente sanguínea (RANG et al., 2003).

A diferença entre a morfina e o 6-glicuronato de morfina torna-se mais impressionante quando a barreira hematoencefálica é atravessada. A menor potência relativa na administração sistêmica reflete a maior dificuldade que o 6-glicuronato de morfina têm para atravessar a barreira hematoencefálica, em comparação com a morfina. O 6-glicuronato de morfina tem uma participação especial nas ações da morfina; na administração crônica, ele responde por um percentual significativo dos efeitos analgésicos da morfina, dado a sua maior potência, bem como suas concentrações mais elevadas. O 6-glicuronato de morfina pode ser responsável por grande parte da atividade analgésica nos pacientes que fazem uso oral crônico desta droga (GOODMAN; GILMAN, 1996).

EXCREÇÃO

De acordo com Goodman e Gilman (1996), pequena quantidade de morfina inalterada é excretada. A morfina é eliminada por filtração glomerular, principalmente na forma de 3-glicuronato de morfina. É possível observar circulação entero-hepática de morfina e de seus glicuronatos, o que responde a presença de pequenas quantidades de morfina nas fezes e na urina por vários dias depois da última dose.

A excreção dos metabólitos exige uma função renal adequada, visto que a sua excreção por outras vias além da urina têm menor importância. Sendo assim, a dose precisa ser reduzida nos casos de falência renal (CRAIG; STITZEL, 2005).

EFEITOS FARMACOLÓGICOS

A morfina e outros opióides produzem seus principais efeitos no sistema nervoso central e no intestino através dos receptores μ . A morfina determina analgesia, sonolência, alterações de humor e obnubilação

mental. Um aspecto significativo da analgesia é que ela ocorre sem perda da consciência e os pacientes com dor que recebem doses terapêuticas de morfina relatam que a dor é menos intensa, menos desconfortável ou desaparece por completo e que é comum a sonolência. Além do alívio do desconforto, alguns pacientes apresentam euforia. O alívio da dor pelos opióides é relativamente seletivo, visto que as outras sensações não são afetadas. É freqüente os pacientes relatarem que a dor ainda se faz presente, porém, eles se sentem mais confortáveis. A dor contínua é aliviada mais eficazmente do que a dor cortante intermitente, porém é possível aliviar até mesmo a dor intensa da cólica renal ou biliar (GOODMAN; GILMAN, 1996).

A analgesia se dá pelos agonistas opióides que interagem com receptores presentes no cérebro e na medula espinhal. A ligação inicial dos opióides no cérebro desencadeia a liberação do neurotransmissor inibitório, a serotonina, que por sua vez, induz a inibição dos neurônios do corno dorsal. Tanto o cérebro quanto a medula espinhal são necessários para a produção de um efeito analgésico máximo após a administração sistêmica de opióides, embora a analgesia possa ser induzida apenas por administração espinhal. Na medula espinhal, a morfina inibe a liberação dos peptídeos nociceptivos. A morfina também afeta as vias noradrenérgicas descendentes. A liberação de noradrenalina em resposta a administração de opióides resulta em efeito analgésico em nível espinhal. Os opióides exercem efeitos profundos sobre as regiões córticocerebrais que controlam os aspectos somatossensoriais e discriminativos da dor. Por conseguinte, os opióides suprimem a percepção da dor ao eliminar ou alterar os aspectos emocionais da dor ao induzir euforia e sono com doses mais altas. Os pacientes perdem a atenção aos estímulos dolorosos, tornam-se menos ansiosos e ficam mais relaxados. Ocorre interrupção do sono REM normal com a administração de opióides; além disso, essas drogas deprimem as respostas polissinápticas, porém, aumentam as respostas monossinápticas que provocam efeitos convulsivantes em altas doses. Nos pacientes com dor crônica, o efeito eufórico dos opióides está habitualmente atenuado (CRAIG; STITZEL, 2005).

Os efeitos indesejáveis dos opióides são marcantes e devem ser relevados antes de optar por um tratamento com essa droga. Após dose de morfina, um paciente com dor pode apresentar uma sensação agradável de estar flutuando, diminuição da ansiedade e da angústia. Outros pacientes,

entretanto, relatam inquietação, mal estar, nervosismo, tristeza, desorientação, alucinações e delírio (SILVA, 2002).

Os principais efeitos indesejáveis da morfina são:

RESPIRAÇÃO

Os opióides deprimem a respiração através do receptor μ e reduzem a respiração, um efeito que se torna fatal em caso de superdosagem (CRAIG; STITZEL, 2005).

Essa depressão respiratória se dá em parte por causa do efeito direto nos centros respiratórios do tronco cerebral. Ela é evidente mesmo com doses muito pequenas e acentua-se de maneira progressiva à medida que a dose aumenta. A morte por intoxicação por morfina quase sempre se deve à parada respiratória (GOODMAN; GILMAN, 1996).

A administração de doses da morfina deprime todas as fases da respiração: frequência respiratória, volume-minuto, volume-corrente. Os opióides também modificam a curva-resposta decorrente da estimulação dos centros respiratórios pelo aumento do gás carbônico. A resposta ventilatória se correlaciona com a dose, a via de administração e as características farmacocinéticas e farmacodinâmicas da droga. Ocorre mais incidência de depressão respiratória com a via intravenosa do que com a subcutânea ou intramuscular (SILVA, 2002).

Segundo Goodman e Gilman (1996), a depressão respiratória máxima é de 5 a 10 minutos após a administração intravenosa de morfina. O principal mecanismo da depressão respiratória causada pelos opióides envolve a diminuição da resposta dos centros respiratórios do tronco cerebral ao dióxido de carbono. Os opióides também deprimem os centros pontinos e bulbares que participam na regulação do ritmo respiratório e a resposta dos centros respiratórios bulbares aos estímulos elétricos.

MIOSE

De acordo com Craig e Stitzel (2005), a miose, ou resposta de contração da pupila aos opióides, é diagnóstica do uso e abuso de opióides. A morfina e muitos agonistas μ e κ contraem a pupila por uma ação excitadora no nervo parassimpático que a inerva. A miose é acentuada e as pupilas puntiformes são patognomônicas depois de doses tóxicas de agonistas μ ; todavia, ocorre midríase quando sobrevém asfixia. Surge certa tolerância ao efeito miótico. Porém, os viciados com concentrações circulantes de opióides altas continuam com as pupilas contraídas. As doses terapêuticas de morfina aumentam o poder de

acomodação e reduzem a tensão intraocular em olhos normais e glaucomatosos (GOODMAN; GILMAN, 1996).

NÁUSEAS E VÔMITO

São efeitos colaterais bem comuns e pouco tolerados pelos pacientes. A incidência de náuseas e vômito é semelhante para os diversos opióides e vias de administração. Os opióides ativam a zona-gatilho quimiorreceptora para náuseas e vômito no tronco cerebral. A estimulação vestibular que ocorre durante a deambulação também contribui para o aumento dessa sintomatologia. O centro do vômito também recebe impulsos provenientes da faringe, do trato gastrintestinal, do mediastino e do centro visual, e é modulado por neuromediadores como os opióides, a dopamina, a serotonina, a histamina e a acetilcolina (SILVA, 2002).

SISTEMA IMUNE

Os opióides desencadeiam a liberação de histamina, produzindo a sensação pruriginosa associada ao uso e abuso dessas substâncias. É possível ocorrer constrição bronquiolar. Os opióides são imunossupressores, exercendo efeitos sobre as células T auxiliares e as células T supressoras (CRAIG; STITZEL, 2005).

Investigações recentes sugerem que os opióides exacerbam infecções e a administração de morfina reduz o número de leucócitos polimorfonucleares e macrófagos, além de diminuir o nível da atividade fagocitária (SILVA, 2002).

SISTEMA CARDIOVASCULAR

As doses terapêuticas dos opióides provocam vasodilatação periférica, diminuem a resistência periférica e inibem os reflexos barorreceptores. Podem ocorrer hipotensão ortostática e desmaio quando os pacientes que estão em decúbito dorsal levantam-se. A dilatação arteriolar e venosa na periferia provocada pela morfina têm vários mecanismos. A morfina provoca liberação de histamina, que algumas vezes participa na hipotensão; todavia, a vasodilatação costuma ser apenas parcialmente bloqueada pelos antagonistas H1. Podem ser usadas doses grandes de morfina para produzir anestesia, contudo, a queda da resistência periférica e a diminuição da pressão arterial são problemáticas (GOODMAN; GILMAN, 1996).

SISTEMA GASTRINTESTINAL

Os opióides afetam a motilidade gastrointestinal, a secreção gástrica e pancreática através da estimulação de receptores opióides no cérebro, na medula espinhal e na musculatura lisa entérica (SILVA, 2002).

A morfina produz algum grau de constipação ao aumentar o tônus do esfíncter e ao reduzir a motilidade gástrica. Esse efeito é desagradável para os pacientes que necessitam de tratamento crônico com a morfina. Em geral, não ocorre tolerância aos efeitos de constipação dos opióides; porém, a redução da motilidade gástrica aumenta o tempo de esvaziamento gástrico e reduz a absorção de outros fármacos (CRAIG; STITZEL, 2005).

Em geral, os efeitos causados pela morfina no trato gastrointestinal são:

Estômago

A morfina diminui a secreção de ácido clorídrico, embora algumas vezes seja evidente a estimulação. A ativação dos receptores opióides nas células parietais aumenta a secreção, mas parece que os efeitos indiretos dominam na maioria das vezes, incluindo a maior secreção de somatostatina pelo pâncreas e a pequena liberação de acetilcolina. Doses relativamente pequenas de morfina reduzem a motilidade gástrica, prolongando assim o tempo de esvaziamento do estômago; isso pode aumentar a probabilidade de refluxo esofágico. A passagem do conteúdo gástrico através do duodeno pode demorar até 12 horas e a absorção das drogas administradas por via oral é retardada (GOODMAN; GILMAN, 1996).

Intestino Delgado

A morfina diminui as secreções biliares, pancreáticas e intestinais e retarda a digestão do alimento no intestino delgado. O tônus de repouso aumenta e é possível observar espasmos periódicos. A amplitude do tipo não-propulsivo de contrações segmentares ritmadas aumenta; porém, as contrações propulsivas diminuem de maneira acentuada. A água é absorvida mais completamente por causa da demora na passagem do bolo alimentar, e a secreção intestinal diminui, e isso aumenta a viscosidade do conteúdo do intestino (GOODMAN; GILMAN, 1996).

Intestino Grosso

A peristaltase propulsiva no cólon diminui ou é abolida depois da administração da morfina, e o tônus aumenta até o ponto de espasmo. A conseqüente demora na passagem no conteúdo intestinal determina considerável desidratação das fezes o que por sua vez retarda o avanço destas através do cólon. O tônus do esfíncter anal aumenta muito e o relaxamento reflexo em resposta a distensão do reto diminui. Estas ações combinadas com a não-percepção dos estímulos sensitivos normais para o reflexo da defecação decorrente das ações centrais da droga contribuem para a constipação causada pela morfina (GOODMAN; GILMAN, 1996).

Os efeitos adversos no trato gastrintestinal podem ser minimizados com o uso de laxativos e emolientes para constipação e com drogas que estimulem o trânsito gastrintestinal, como metoclopramida e antagonistas opióides (SILVA, 2002).

TRATO GENITOURINÁRIO

Com o uso da morfina, ocorre uma diminuição do fluxo plasmático renal e aumento da secreção do hormônio antidiurético, reduzindo o débito urinário. Ocorre elevação do tônus muscular ureteral do esfíncter uretral e da bexiga, ocasionando retenção urinária. A sedação ocasionada pela morfina contribui para diminuir a percepção do aumento do volume da bexiga (SILVA, 2002).

Quanto ao útero, as doses de morfina podem prolongar o trabalho de parto. A morfina tende a normalizar o tônus, a frequência e a amplitude das contrações do útero quando este fica hiperativo por causa da administração de ocitócicos. A mortalidade neonatal pode aumentar quando há o uso insensato de opióides durante o trabalho de parto, como resultado desse fator e da grande sensibilidade do feto ao efeito depressor respiratório dos opióides (GOODMAN; GILMAN, 1996).

REAÇÕES DA PELE

A morfina causa dilatação dos vasos sanguíneos cutâneos. A pele da face, do pescoço e da porção superior do tórax geralmente fica ruborizada. Estas alterações podem decorrer em parte da liberação de histamina e ser responsáveis pela sudorese e pelo prurido que sucede a administração sistêmica de morfina. É provável que a liberação de histamina responda pela urticária vista comumente no local da injeção de morfina. Em parte, o prurido pode decorrer de efeitos dos opióides nos

neurônios, já que é provocada por opióides que não liberam histamina (GOODMAN; GILMAN, 1996).

TOLERÂNCIA E DEPENDÊNCIA FÍSICA

O desenvolvimento da tolerância e da dependência física com o uso repetido são aspectos característicos de todas as drogas opióides. A tolerância e a dependência são respostas fisiológicas observadas em todos os pacientes e não indicam vício. Por exemplo, a dor do câncer geralmente requer um tratamento prolongado com altas doses de opióides, levando tolerância e dependência; mesmo assim, o vício é muito incomum nesse cenário. Nem a presença de tolerância e dependência, nem o medo de que elas possam surgir, devem interferir no uso adequado dos opióides. Os opióides podem ser interrompidos nos pacientes dependentes sem sujeitá-los a síndrome de abstinência; a supressão da abstinência só requer doses mínimas. Em termos clínicos, a dose pode ser diminuída em 50 % em dias alternados e por fim interrompida sem sinais e sintomas de abstinência (GOODMAN; GILMAN, 1996).

Os mecanismos bioquímicos subjacentes à tolerância e dependência física não estão bem esclarecidos. Entretanto, sabe-se que os mecanismos intracelulares de tolerância aos opióides incluem aumentos nos níveis intracelulares de cálcio, produção aumentada de cAMP, redução do efluxo de potássio, alterações na fosforilação das proteínas intracelulares e intranucleares e conseqüente normalização dos níveis de liberação da maioria dos neurotransmissores e neuromoduladores. A tolerância aos efeitos analgésicos dos opióides ocorre rapidamente, sobretudo quando se utilizam altas doses dos fármacos a intervalos curtos. Por outro lado, a tolerância aos efeitos de depressão respiratória e efeitos eméticos dos opióides surge mais lentamente. A miose e a constipação produzidas pelos opióides raramente apresentam tolerância (CRAIG; STITZEL, 2005).

Ainda de acordo com os autores supracitados, a tolerância a determinado opióide geralmente estabelece uma tolerância cruzada a outros opióides, mas não a fármacos de outras classes. Dentro da classe dos opióides, certas drogas com alta atividade intrínseca carecem de tolerância cruzada a opióides de atividade intrínseca menor. O efeito se acredita que esteja relacionado à alteração no número de receptores induzida pela administração crônica de opióides. A interrupção da administração de opióides resulta numa síndrome de abstinência evidente. No caso dos opióides, os sinais de abstinência incluem calafrios, febre,

sudorese, bocejos, vômitos, diarreia, náuseas, tontura e hipertensão. O aparecimento dos sintomas é observado dentro de 6 a 12 horas após a última dose da droga e prossegue por vários dias, com desaparecimento da maioria dos sinais de abstinência dentro de 72 horas após a administração da última dose. Alguns sinais de abstinência, incluindo; agitação, ansiedade e desejo mórbido da droga, ainda podem ser detectados por 6 meses a 1 ano após a interrupção do uso da droga. Os efeitos observados com a interrupção da droga, em geral, são opostos aos observados quando o indivíduo está utilizando a droga, e esse também é o caso dos opióides. Em geral, o grau de dependência reflete-se na gravidade dos sinais de abstinência.

Para o tratamento da dependência de opióides, foi aprovado um derivado da metadona, o L-a-acetilmetadol (LAAM). O LAAM tem uma vantagem sobre a metadona, devido a sua maior duração de ação; são necessárias doses apenas 3 vezes por semana na maioria dos dependentes para evitar a abstinência (CRAIG; STITZEL, 2005).

NEOPLASIA (HISTÓRICO DA DOENÇA)

Segundo Robbins et al. (2000), o termo neoplasia significa “crescimento novo”, e os termos tumor e câncer são considerados sinônimos. Quando há uma proliferação celular descontrolada, fora dos limites homeostáticos dos organismos multicelulares, há uma quebra do equilíbrio, sendo essa uma das características principais das neoplasias.

Embora seja difícil elaborar uma definição precisa de neoplasia, a mais aceita é do patologista inglês Rupert Willis (apud MONTENEGRO; FRANCO, 1999): “neoplasia é uma massa anormal de tecido cujo crescimento excede e não está coordenada ao crescimento dos tecidos normais”.

Além de replicações excessivas de células, Robbins et al. (2000) relatam que podem ocorrer alterações na diferenciação celular, apresentando morfologia e função diferentes da célula-mãe, originando uma célula mutante. E é através dessas alterações morfológicas que o patologista pode diagnosticar as neoplasias.

Dizem ainda que através dos efeitos que os tumores têm sobre o organismo do hospedeiro é que se classifica em benignos e malignos. Os tumores benignos têm crescimento lento, expansivo, e são bem tolerados pelo organismo do hospedeiro, mas pode causar vários transtornos para o paciente (obstrução e compressão de órgãos, produção de substâncias em maior quantidade, etc.), inclusive sua morte. Pelo fato de serem

constituídos por células semelhantes aos do tecido de origem, é freqüente o funcionamento destas; são raramente sujeitas a processos degenerativos importantes, necrose ou hemorragia, devido o desenvolvimento adequado de vasos sanguíneos para a nutrição dessas células, não comprometendo a nutrição do hospedeiro. Com isso, não há infiltração nos tecidos vizinhos, não levando à ulceração.

Já na neoplasia maligna, as propriedades dessas células são diferentes. O crescimento é rápido, o que não acontece com os vasos sanguíneos, resultando em degenerações, necroses, hemorragias e ulcerações. São mais volumosos devido ao aumento do núcleo.

Toda neoplasia depende do hospedeiro para sua nutrição e suprimento vascular e, em alguns casos, exige um suporte endócrino, conforme Montenegro e Franco (1999).

As células cancerosas apresentam alterações importantes na membrana plasmática, que as tornam menos aderentes entre si e facilitam seu deslocamento da colônia neoplásica. Com isso, elas podem se movimentar, infiltrar os tecidos adjacentes, penetrar em vasos sanguíneos e linfáticos e, a partir deles, ser levadas para locais distantes. Também devido ao crescimento infiltrativo, os limites do câncer com as estruturas adjacentes são pouco definidos e, como consequência, a remoção completa do tumor muitas vezes é difícil (BOGLIOLO, 2000).

Em cirurgias, é preciso a retirada de certa quantidade de tecido aparentemente normal, para garantir sua remoção completa, porque em muitos casos há cordões de células neoplásicas em torno da lesão principal. “Os tumores malignos têm tendência a se disseminar para outros locais, ou seja, podem dar metástases” (MONTENEGRO; FRANCO, 1999).

A velocidade de crescimento dos tumores está correlacionada com seu nível de diferenciação, de modo que os tumores malignos crescem, em sua maioria, mais rapidamente do que as lesões benignas (ROBBINS et al., 2000).

De acordo com estatísticas, o câncer tem sido uma das principais causas de morte a nível mundial, e essa taxa vem aumentando nas últimas décadas. Segundo a Organização Mundial de Saúde, cerca de 6 milhões de pessoas morrem anualmente por câncer em todo o mundo. No nosso país, essa taxa vem se mantendo estável. Os dados a respeito da freqüência das neoplasias são, na maioria das vezes, com relação a malignas, ou mais conhecidas como cânceres. Apesar dessa patologia afetar todas as faixas etárias, a incidência é maior em pessoas com mais

de 65 anos de idade, e predomina sobretudo nos homens do que nas mulheres, acredita Brunner e Suddarth (1998).

Brunner e Suddarth (1998) descrevem: “a mortalidade por câncer entre negros é maior do que em qualquer outro grupo racial vivendo nos Estados Unidos. As maiores morbidade e mortalidade por câncer para esse grupo podem estar relacionadas mais com fatores econômicos, de educação e obstáculos à assistência médica do que características raciais”. Embora Harrison (2002) afirme: “a incidência e a letalidade variam entre diferentes grupos raciais e étnicos, a base dessas diferenças ainda não foi esclarecida”.

Brunner e Suddarth (1998) afirmam que os fatores responsáveis pelo processo de carcinogênese podem estar relacionados à vírus, agentes físicos, agentes químicos, fatores genéticos, fatores alimentares e agentes hormonais. Vírus está relacionado a cânceres específicos que surgem em aglomerados, que se incorporam à estrutura genética celular, podendo alterar as gerações futuras daquela colônia celular, levando ao câncer. Os agentes físicos associados ao risco de câncer incluem a exposição à radiação solar, irritação ou inflamação crônicas. As substâncias químicas como arsênio, benzeno, cádmio, minério de níquel e zinco e outros são considerados agentes químicos que produzem efeitos tóxicos no organismo alterando a estrutura do DNA.

Os fatores genéticos, como uma lesão do DNA em células de padrões cromossômicos anormais, podem levar ao desenvolvimento de células mutantes (BRUNNER; SUDDARTH, 1998).

Para Brunner e Suddarth (1998), substâncias como gordura, álcool, alimentos defumados ou com nitratos e nitritos têm maior risco de causar câncer, e para reduzir esse risco, deve-se consumir fibras, vegetais, carotenóides e vitaminas E e C. O fator hormonal está ligado tanto a distúrbios no equilíbrio da produção dessas substâncias no próprio organismo como na administração exógena desses agentes.

E ainda, se o objetivo do tratamento for a cura, o mais indicado é a erradicação completa da doença, quando se opta pela sobrevida prolongada, é feito um controle. Já para alívio de sintomas, utiliza-se de tratamentos paliativos. Cirurgias, radioterapia e quimioterapia são alguns recursos usados para o tratamento. A cirurgia profilática consiste em remover todo o tecido ou órgão não vital que pode desenvolver o câncer. A cirurgia paliativa tem como objetivo promover certo conforto e melhora na qualidade de vida do paciente, que, provavelmente, não será curado.

A radioterapia é feita por radiações ionizantes que interrompem o crescimento celular. Esse tratamento tem como objetivo a cura e o controle da doença maligna. Já a quimioterapia, é um tratamento à base de agentes antineoplásicos que promovem a morte de células tumorais, impedindo suas funções e reprodução. É um tratamento paliativo, curativo ou de controle, e pode estar associado à cirurgia e ou a radioterapia, segundo Brunner e Suddarth (1998).

Enfim, Harrison (2002) diz que a prevenção é a melhor solução para obter uma vida saudável e tranqüila. Uma dieta controlada, o uso de produtos que protegem de radiações solares, equipamentos de proteção individual em trabalhos onde há o contato com agentes químicos cancerígenos, o uso correto de hormônios exógenos e exames de rotina são medidas preventivas para se evitar o aparecimento de qualquer doença maligna.

DOR NA NEOPLASIA

A morfina é empregada em pacientes neoplásicos em fase terminal, onde segundo Goodman e Gilman (2006), a dor é angustiante e insuportável, e para tornar os últimos dias de vida com qualidade e conforto, tanto para o paciente como para sua família, é que se administra esse fármaco. Mesmo com efeitos adversos intensos, o que se espera da morfina é produzir analgesia e alívio a esses pacientes.

Craig e Stitzel (2005) anunciam que a analgesia controlada pelo paciente constitui um método alternativo de administração da morfina. O uso de um cateter de demora permite ao paciente administrar o fármaco em intervalos freqüentes para o alívio da dor. Com isso, o paciente se torna livre para determinar a dose que produzirá a própria analgesia. A ocorrência de dependência nesses casos é rara.

A dor é experiência subjetiva difícil de definir de modo exato, mesmo se pensando que todos sabemos o que ela significa. Tipicamente, é resposta direta a um evento desfavorável, associado ao dano tecidual, como lesão, inflamação ou câncer, mas a dor severa pode surgir de modo independente de qualquer causa predisponente (RANG et al., 2003).

A dor aguda é geralmente bem explicada em termos de **nociceção** – um estímulo nódico excessivo, dando surgimento a uma sensação intensa e desagradável. Por outro lado, a maioria dos estados de dor crônica está associada com aberrações da via fisiológica normal, dando surgimento a **hiperalgesia** (uma quantidade aumentada de dor associada com um estímulo nódico brando), *alodinia* (dor evocada por um

estímulo não-nóxico) ou *dor espontânea* sem qualquer estímulo precipitante. Uma analogia é como um receptor velho de rádio que toca incontrolavelmente alto (hiperalgesia). Que toca duas estações ao mesmo tempo (alodinia) ou produz gritos agudos e assobios ao acaso (espasmos espontâneos de dor) (RANG et al., 2003).

Curtis et al. (1999) argumentam que, embora a morfina seja eficaz para analgesia, não é considerada uma droga “ideal”, devido seus efeitos adversos e outros problemas associados ao emprego clínico dessa droga. Acredita-se que, futuramente, com melhor compreensão fisiológica, resulte no desenvolvimento de fármacos mais potentes e seguros.

Hoje em dia, para o tratamento da dor crônica, os opiáceos estão sendo usados cada vez mais de acordo com a demanda (analgesia controlada pelo paciente). Os pacientes são providos de uma bomba de infusão, que eles controlam, sendo limitada à velocidade máxima possível de administração para evitar toxicidade aguda. Contrário aos receios, os pacientes mostram pequenas tendências a usar doses excessivamente elevadas e tornarem-se dependentes. Em vez disso, a dose é ajustada para alcançar a analgesia, sem sedação excessiva, e é reduzida quando a dor diminui. Estando em controle de sua própria analgesia, a ansiedade e a angustia do paciente são reduzidas e o consumo analgésico tende a diminuir (RANG et al., 2003).

O USO TERAPÊUTICO DA MORFINA EM PACIENTES NEOPLÁSICOS

Nos pacientes com tumores inoperáveis existe uma grande chance de coexistirem queixas álgicas. Essas queixas álgicas na maioria das vezes comprometem a qualidade de vida do paciente (GASPARINI; SARAIVA, 2004). Em várias ocasiões, o anestesiólogo pode ser chamado para auxiliar no tratamento destes quadros dolorosos.

O tratamento da dor nos pacientes com grandes tumores pode revelar-se desafiante. As medidas farmacológicas habituais envolvem uso de antiinflamatórios e opióides. Essas medicações são iniciadas de maneira gradual e progressiva, respeitando-se a intensidade da dor.

Mas em determinadas situações, todo esse arsenal terapêutico não consegue oferecer uma solução aceitável. O excesso de efeitos colaterais ou mesmo a própria falha em proporcionar uma analgesia eficaz para o paciente coloca o profissional médico num grande dilema.

Vários aspectos devem ser levados em consideração no momento de optar por essas técnicas. O tipo de dor, a localização da dor, o tempo de sobrevivência do paciente, as condições clínicas e mentais do paciente são de extrema importância no processo decisório (GASPARINI; SARAIVA, 2004).

Os cuidados paliativos têm como objetivo o alívio da dor e de outros sintomas angustiantes e incapacitantes, integrando os aspectos médicos. O terapêutico paliativo não tem objetivo curativo nem busca retardar ou apressar a morte do doente (OLIVEIRA; TORRES, 2003).

Em pacientes com câncer avançado, o sucesso no alívio da dor requer avaliação criteriosa da causa deste sintoma e de seu impacto na vida social, familiar, emocional.

A morfina é um opiáceo potente de primeira escolha para a OMS empregada quando o uso de antiinflamatórios não esteroidais e opióides menos potentes já não surtem mais efeito ao paciente. Não apresenta dose-teto, sendo o limite de dose aquele que proporcionar alívio da dor, limitado pelos efeitos colaterais incontroláveis ou intoleráveis. Uma grande variação da dose média diária é relatada por diferentes centros. A dose média, contudo, fica entre 10 e 15mg por via oral cada 4 horas. A dose máxima mais comumente empregada pela via oral tem sido morfina 30mg cada 4 horas, o que significa 180mg ao dia, cuja dose máxima diária raramente ultrapassou 240mg/dia, doses consideradas baixas (SAMPAIO; MOURA; REZENDE, 2005).

A literatura não define em que ponto do tratamento os opióides por via raquidiana devem ser prescritos a não ser para situações de intolerância e de resultados pouco satisfatórios com a medicação sistêmica, nem quais seriam os pacientes ideais para o tipo de tratamento. Sabe-se que as melhores respostas à morfina espinal são observadas nos casos de dores somáticas contínuas e nas dores viscerais que não sejam ocasionadas pela distensão intestinal. Já as dores ocasionadas pelo movimento, incidentais, ou dores ocasionadas por ulcerações cutâneas não respondem de forma tão favorável.

A associação de morfina com antiinflamatórios, analgésicos e anestésicos, explica a diminuição da dose desse opiáceo.

Além do momento ideal para a indicação dos opióides por via subaracnóidea, várias questões devem ser conhecidas, tais como a conversão das doses entre as diferentes vias de administração e a síndrome de abstinência que pode ocorrer, as vias de administração peridural ou subaracnóidea, doses dos opióides e as drogas adjuvantes.

Questões de como dar alta para um paciente que teve alívio das dores com um cateter via espinhal e a possibilidade do acompanhamento domiciliar (OLIVEIRA; TORRES, 2003).

Os pacientes em que a dor persista, mesmo com as medidas inicialmente adequadas sendo tomadas, é bom que se discuta as condições legais de um dos recursos que em oncologia não pode ser desprezado: a sedação terminal.

A sedação para os casos de dor é alcançada prescrevendo-se a maior dose de opiáceo que não produza efeitos adversos, adicionando-se midazolam, na dose de 30mg/24h, infusão contínua, ou haloperidol nos casos em o paciente se torne agitado ou confuso.

A sedação na iminência da morte deve ser entendida em toda sua complexidade pelos clínicos para que seus pacientes possam se beneficiar de sua aplicação habilidosa, no trato de problemas desafiadores que surgem ao final da vida (GASPARINI; SARAIVA, 2004).

CONCLUSÃO

Por meio da pesquisa realizada, pode-se concluir que a morfina é um dos medicamentos mais potentes utilizados na terapia da dor aguda do câncer. E esse tratamento, embora seja inseguro devido aos efeitos colaterais graves, é o mais indicado pelas clínicas de dor.

Vale ressaltar que, hoje, o tratamento paliativo para dor na neoplasia é oferecido pelo governo, todos têm o direito, desde que apresentem prescrição de médicos inscritos no Sistema Único de Saúde. Além de comprovada sua eficácia, é também autorizada para esse fim.

Por ser considerada um entorpecente, a morfina deve ser usada com cautela, para que não cause síndrome de abstinência. Portanto, as doses devem ser ajustadas de acordo com a intensidade da dor de cada paciente.

Conclui-se que o enfoque terapêutico é voltado para a qualidade de vida e o alívio dos sintomas presentes. Proporcionar certo conforto à família também é um objetivo do tratamento.

Apesar do considerável progresso científico e farmacológico, dor continua a ser subtratada. O uso de opiáceos permanece a área de maior interesse entre muitos médicos e o aumento da variedade de formulações disponíveis reforça a situação, sendo eles indispensáveis para o tratamento da dor e sofrimento.

Pacientes com doença avançada se deparam com muitas perdas; perda da normalidade, da saúde, de potencial futuro. A dor impõe limitações no estilo de vida, particularmente na mobilidade, paciência, podendo ser interpretada como um “saldo” da doença que progride.

As abordagens antiálgicas terapêuticas devem considerar as possibilidades de vida útil, as expectativas de vida dos pacientes, sem limitar os recursos existentes.

Esse trabalho foi realizado com o objetivo de mostrar o uso terapêutico da morfina em pacientes neoplásicos, levando em consideração seus efeitos tóxicos e alto poder de dependência.

Esperamos que outros trabalhos surjam com intuito de complementar e abranger os conhecimentos dessa área.

REFERÊNCIAS

- BOGLIOLO, G.B.F. **Patologia**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000.
- BRUNNER, L.S.; SUDDARTH, D.S. **Tratado de enfermagem médico-cirúrgica**. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998.
- CRAIG, C.R.; STITZEL, E.R. **Farmacologia moderna com aplicações clínicas**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.
- CURTIS, P. et al. **Farmacologia integrada**. São Paulo: Manole, 1999.
- GASPARINI, J.R.; SARAIVA, R.A. Tratamento de dor em paciente com tumor sacral inoperável. Relato de caso. **Rev Bras Anesthesiol**, v.54, n.2, p.252-60, 2004.
- GOODMAN, L.S.; GILMAN, A. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 9. ed. Rio de Janeiro: MC Graw-Hill, 1996.
- GOODMAN, L.S.; GILMAN, A. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 11. ed. Rio de Janeiro: MC Graw-Hill, 2006.
- HARRISON, T.R. et al. **Harrison Medicina Interna**. 15. ed. Rio de Janeiro: 2002.
- MONTENEGRO, M.R.; FRANCO, M. **Processos gerais de patologia**. 4. ed. São Paulo: Atheneu, 1999.
- OLIVEIRA, A.S.; TORRES, H.P. O papel dos bloqueios anestésicos no tratamento da dor de origem cancerosa. **Rev Bras Anesthesiol**, v. 53, n.5, p.654-62, 2003.
- RANG, H.P. et al. **Farmacologia**. 5. ed. São Paulo: Elsevier, 2003.
- ROBBINS, S.L. et al. **Patologia estrutural e funcional**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000.
- SAMPAIO, L.R.; MOURA, C.V.; REZENDE, M.A. Recursos fisioterapêuticos no controle da dor oncológica: revisão da literatura. **Rev Bras Cancerol**, v.51, n.4, p.339-46, 2005.
- SILVA, P. **Farmacologia**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.

Enviado em: outubro de 2007.

Revisado e Aceito: novembro de 2007.