

Artigo de Revisão Bibliográfica
Mestrado Integrado em Medicina

Os Opióides na Abordagem da Dor no Doente Idoso

Joana Filipa da Silva Martins

Orientadora:

Dra. Graça Maria Azevedo Alves Dorez

Co-Orientadora:

Dra. Isabel Maria Marques Aragão Fesch

Artigo de Revisão Bibliográfica
Mestrado Integrado em Medicina

Os Opióides na Abordagem da Dor no Doente Idoso

Joana Filipa da Silva Martins¹

Orientadora:

Dra. Graça Maria Azevedo Alves Dorez²

Co-Orientadora:

Dra. Isabel Maria Marques Aragão Fesch³

¹ Estudante do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina. Morada: Travessa das Conchas, n.º 16; 4475-334 Milheirós-Maia. Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto. Largo Prof. Abel Salazar, n.º 2, 4099-003 Porto, Portugal.

² Assistente Hospitalar Graduada de Anestesiologia. Centro Hospitalar do Porto - Hospital de Santo António. Largo Prof. Abel Salazar, 4099-001 Porto, Portugal.

³ Chefe de Serviço de Anestesiologia. Centro Hospitalar do Porto - Hospital de Santo António. Largo Prof. Abel Salazar, 4099-001 Porto, Portugal.

Resumo

Introdução: A população idosa tem vindo a aumentar e possui uma série de particularidades que condicionam o tratamento farmacológico. A dor é um sintoma muito prevalente nesta faixa etária, sendo muitas vezes subtratada, associando-se a consequências deletérias. Os opióides são os fármacos de excelência para o tratamento da dor aguda e crónica, constituindo o pilar da escada analgésica da Organização Mundial de Saúde que orienta o tratamento da dor.

Objetivos: Analisar a evidência recente relativa ao papel dos opióides na abordagem da dor no doente idoso e quais as especificidades fisiológicas deste grupo etário.

Desenvolvimento: Com o envelhecimento ocorre declínio das funções orgânicas, nomeadamente hepática e renal, que interferem com a farmacocinética e farmacodinâmica de qualquer fármaco, inclusive dos opióides. A probabilidade de ocorrência de toxicidade pela acumulação de fármacos e metabolitos e de efeitos adversos é maior na população idosa, quer pelas alterações fisiológicas inerentes, quer pelas co-morbilidades e polifarmácia associadas a esta população. É imperativo ter em atenção estas considerações no momento de prescrição de opióides para optar pelo fármaco mais adequado, via de administração mais benéfica, dose inicial e esquema de titulação da dose. Na generalidade dos opióides, as doses iniciais deverão ser diminuídas, sendo depois titulada a dose lentamente.

Discussão e Conclusão: Apesar dos condicionalismos próprios do envelhecimento, é seguro utilizar opióides no tratamento da dor aguda e crónica no doente idoso, desde que sejam tidas em atenção as particularidades farmacocinéticas e farmacodinâmicas, as características do envelhecimento e ponderada a variabilidade individual. Deve-se apostar na desmistificação e esclarecimento da comunidade médica e geral sobre a segurança dos opióides no idoso, para que os doentes não fiquem privados das vantagens terapêuticas destes fármacos que podem contribuir para a melhoria da qualidade de vida dos doentes idosos com dor.

Palavras-chave: dor, dor aguda, dor crónica, opióides, farmacologia, idoso, envelhecimento.

Abstract

Introduction: Elderly people are increasing and they have particularities that may change their pharmacological approach. Pain is a very prevalent and often undertreated symptom in this age and, therefore, is associated with deleterious conditions. Opioids are the best option to treat both acute and chronic pain, being the cornerstone of the of World Health Organization's analgesic ladder which guides pain treatment.

Objectives: Analyze recent evidence regarding the role of opioids on the approach to pain in the elderly and the physiological specificities of this age group.

Development: With aging occurs decline of organic functions, mainly hepatic and renal, which interfere with the pharmacokinetics and pharmacodynamics of all drugs, including opioids. The likelihood of the occurrence of toxicity and side effects caused by the accumulation of the drugs or its metabolites is greater in the elderly, due not only to the physiological changes they undergo, but also to the comorbidities and politherapy associated. It is mandatory to pay attention to these considerations when prescribing opioids so that the choice is for the best drug, administration route, initial dose and titulation plan in each patient. In most of the opioids, initial doses should be lower than normal and then slowly increased.

Discussion and Conclusion: Despite the particular conditions regarding aging, it is safe to use opioids to treat both acute and chronic pain in the elderly, as long as the specificities regarding pharmacokinetics and pharmacodynamics are taken in consideration, together with the aging characteristics and individual variability. We should demystify and make clear to the medical and general communities that opioids are safe in the elderly so that the patients are not deprived of the therapeutic advantages of these drugs, since they can be a good contribute on improving the quality of life of the elderly with pain.

Key words: pain, acute pain, chronic pain, opioids, pharmacology, elderly, aging.

Agradecimentos

À minha orientadora, Dra. Graça Dores, pela dedicação, disponibilidade, amizade, incentivo e contribuição imprescindíveis para a realização deste trabalho.

Ao Hugo Teixeira por ter tido tanta paciência, sempre ter acreditado em mim e sempre ter estado do meu lado a ajudar a percorrer e a construir o caminho.

Aos meus pais, irmã e primo pela dedicação, apoio incondicional e contribuição para ter chegado aqui.

A todos os que de alguma forma cruzaram o meu percurso académico e pessoal e contribuíram para a pessoa que sou hoje.

Siglas e Abreviaturas

μ	Recetor mu opióide
AINE's	Anti-inflamatórios não esteroides
Ca²⁺	Ião cálcio
cAMP	Adenosina monofosfato cíclica
CGRP	Peptídeo relacionado com o gene da calcitonina
DCNO	Dor crónica não oncológica
DCO	Dor crónica oncológica
DGS	Direção Geral de Saúde
EUA	Estados Unidos da América
H3G	Hidromorfona-3-glucoronídio
IASP	International Association for the Study of Pain
K⁺	Ião potássio
M3G	Morfina-3-glucoronídio
M6G	Morfina-6-glucoronídio
NMDA	N-metil-D-aspartato
OMS	Organização Mundial de Saúde
ORL1	Opioid-receptor-like 1
SNC	Sistema nervoso central
SNP	Sistema nervoso periférico
δ	Recetor delta opióide
κ	Recetor kappa opióide

Índice

1. Introdução	1
2. Objetivos	1
3. Metodologia	2
4. O Idoso	2
4.1. Definição e Aspetos Demográficos	2
4.2. Alterações Fisiopatológicas Relacionadas com o Envelhecimento e suas Repercussões Farmacológicas	2
5. A Dor no Doente Idoso	5
5.1. Definição e Classificação da Dor	5
5.2. Mecanismos da Dor	6
5.3. Alterações da Perceção da Dor no Doente Idoso	8
5.4. Epidemiologia da Dor no Doente Idoso	9
5.5. Dificuldades na Abordagem da Dor no Doente Idoso	10
5.6. Consequências do Tratamento Inadequado da Dor no Doente Idoso	11
6. Opióides	11
6.1. Papel dos Opióides no Tratamento da Dor	11
6.2. Farmacologia dos Opióides no Doente Idoso	15
6.2.1. Morfina	17
6.2.2. Hidromorfona	18
6.2.3. Fentanilo	19
6.2.4. Buprenorfina	20
6.2.5. Oxicodona	21
6.2.6. Metadona	22

6.2.7. Meperidina	23
6.2.8. Tramadol	23
6.2.9. Codeína	24
6.3. Eficácia e Tolerância dos Opióides	24
7. Utilização dos Opióides no Tratamento da Dor no Doente Idoso	26
7.1. Dor Aguda	28
7.2. Dor Crónica	29
7.2.1. Dor Crónica Oncológica	29
7.2.2. Dor Crónica Não Oncológica	31
8. Discussão e Conclusão	33
9. Bibliografia	35
10. Anexos	44
10.1. Níveis de evidência de Macintyre PE, Scott DA, Schug SA, Visser EJ, Walker SM (2010) Acute Pain Management: Scientific Evidence. Melbourne: ANZCA & FPM. 3 rd edition.	44
10.2. Níveis de evidência de Pergolizzi J, Böger RH, Budd K, Dahan A, Erdine S, Hans G, Kress HG, Langford R, Likar R, Raffa RB, Sacerdote P (2008) Opioids and the Management of Chronic Severe Pain in the Eldery: Consensus Statement of an International Expert Panel with Focus on the Six Clinically Most Often Used World Health Organization step III Opioids (Buprenorphine, Fentanyl, Hydromorphone, Methadone, Morphine, Oxycodone). Pain Pract 8(4):287-313.	44

1. Introdução

Com a diminuição da taxa de fecundidade e o aumento da esperança média de vida, a proporção de idosos na população portuguesa tem vindo a aumentar¹, à semelhança do que acontece nos restantes países desenvolvidos^{2,3}. Este grupo etário apresenta maiores necessidades de cuidados de saúde e especificidades fisiológicas que tornam a prestação de cuidados particularmente exigente.^{4,5}

A dor é um sintoma transversal à generalidade das situações clínicas que requerem cuidados de saúde, sendo a sua prevalência na população geriátrica elevada.^{3,6} Considerada pela Direção Geral de Saúde (DGS) como o 5º sinal vital desde 2003⁷, o seu tratamento é um direito do indivíduo que dela padece e um dever dos profissionais de saúde⁸. Apesar disso, a dor encontra-se frequentemente subtratada.⁹

O tratamento da dor deverá ser realizado de acordo com a escada analgésica proposta pela Organização Mundial de Saúde (OMS) que recomenda a utilização dos opióides no tratamento da dor de intensidade moderada a intensa.¹⁰ Apesar das recomendações verifica-se uma subutilização dos opióides na abordagem terapêutica da dor, muitas vezes pela existência de receios infundados, mitos, estigmas e controlo na prescrição.⁹

Existe evidência limitada relativamente ao uso de analgésicos, nomeadamente opióides, nos doentes idosos, pois devido à sua idade, co-morbilidades ou medicações concomitantes, são frequentemente excluídos dos ensaios clínicos.⁶

2. Objetivos

Os objetivos deste artigo de revisão são analisar a bibliografia existente, dando destaque às publicações dos últimos dez anos, acerca do papel dos opióides no tratamento da dor (aguda, crónica de causa oncológica e não-oncológica) no doente idoso e o modo como a sua farmacologia é afetada pelas alterações fisiológicas que acompanham o envelhecimento. Por último, pretende-se rever as recomendações para a utilização de opióides no doente idoso no contexto da dor aguda e crónica.

3. Metodologia

A pesquisa das publicações que serviram de base a esta revisão sistemática foi realizada utilizando as bases de dados científicas do PubMed, Science Direct e Medscape e outras bases de dados, nomeadamente o Google, no período compreendido entre Outubro de 2011 e Junho de 2012. Os termos utilizados foram: dor, idoso, opióides, *pain*, *elderly*, *aging*, *opioids and elderly*, *pain and aging*, *opioids pharmacology*, *opioid analgesics*, *opioids underutilization*, *chronic opioids and surgery*, *acute pain opioid elderly*. Embora não tenham sido impostos limites quanto ao ano de publicação, foi dada preferência aos artigos publicados ou *in press* elaborados nos últimos dez anos e redigidos na língua inglesa ou portuguesa. As revistas *Pain*, *Acute Pain* e *Drugs & Aging* foram alvo de pesquisa individual sobre o uso de opióides no idoso (indivíduo com 65 anos ou mais). Foi dada preferência a estudos randomizados, revisões sistemáticas e, por fim, estudos observacionais. A população alvo desta revisão é o doente idoso com dor tratada com opióides.

4. O Idoso

4.1. Definição e Aspetos Demográficos

A pessoa idosa define-se como tendo idade igual ou superior a 65 anos.^{2,11} Nos países desenvolvidos, a melhoria dos cuidados de saúde tem contribuído para o aumento significativo da esperança média de vida e, conseqüentemente, para o alargamento do número de indivíduos nesta faixa etária.² No ano 2000, em países europeus como Itália, Alemanha, Espanha, França, Noruega, Reino Unido e Suíça, 20-24% da população era constituída por indivíduos com mais de 60 anos, estimando-se que em 2020 este grupo ronde os 26-32%.² Em Portugal, de acordo com os dados do Instituto Nacional de Estatística¹¹, em 2010, a percentagem de idosos residentes era de 18,2%. Os resultados provisórios do Censos de 2011¹ apontam para que este grupo etário represente atualmente 19% da população.

4.2. Alterações Fisiopatológicas Relacionadas com o Envelhecimento e suas Repercussões Farmacológicas

O processo de envelhecer é um fenómeno universal, inevitável e altamente heterogéneo, afetando de modo variável os diferentes indivíduos e sistemas orgânicos. Algumas funções sofrem um declínio progressivo, como a filtração glomerular, enquanto outras permanecem praticamente inalteradas, como a condução nervosa. Para a mesma idade biológica, é possível

observar indivíduos com diversas alterações associadas ao envelhecimento e outros com poucas repercussões orgânicas.¹² Assim, no momento da prescrição, torna-se imperativo contemplar as diferenças individuais ao nível das necessidades farmacológicas e segurança terapêutica.^{2,6}

O declínio fisiológico da função orgânica, sobretudo do fígado e rim, observado com a idade pode afetar a farmacologia dos analgésicos nomeadamente no seu início de ação, semivida e velocidade de eliminação. As co-morbilidades e a polimedicação aumentam a possibilidade de interação de fármacos e de efeitos adversos.^{3,6} Em média, o doente idoso toma três vezes mais fármacos que o jovem, sendo que o típico doente ocidental de 70 anos toma sete fármacos diferentes.¹³ O efeito combinado destes fatores condiciona o estreitamento da janela terapêutica e aumenta a dificuldade de atingir um equilíbrio entre a necessidade de proporcionar uma analgesia adequada e a ocorrência de efeitos adversos^{3,6} (duas vezes mais frequentes nesta faixa etária e muitas vezes imprevisíveis⁵).

As alterações farmacocinéticas mais importantes relacionadas com o envelhecimento podem ser agrupadas em quatro processos: absorção, distribuição, metabolismo e excreção renal (Tabela 1).¹⁴

A diminuição da secreção ácida gástrica em cerca de 25% dos adultos com mais de 50 anos resulta num aumento do pH gástrico. O esvaziamento gástrico mais lento e o aumento do tempo do trânsito gastrointestinal podem conduzir a um atraso no pico da concentração plasmática de fármacos sólidos orais, sem alterar a sua fração de absorção. O envelhecimento associa-se a diminuição da hidratação da camada córnea, redução da espessura e elasticidade da pele e perda de tecido gordo subcutâneo, que podem aumentar a função de barreira para compostos hidrofílicos, sem afetar a absorção de compostos lipofílicos (por exemplo, buprenorfina ou fentanilo). Assim, a biodisponibilidade de fármacos administrados por via transdérmica pode estar alterada e sujeita a elevada variabilidade interindividual.¹⁴

O envelhecimento está associado a diminuição da massa magra, aumento da massa gorda e diminuição do volume total de água. O volume de distribuição de fármacos hidrofílicos está diminuído, o que aumenta a concentração plasmática e torna necessário a diminuição das doses.¹⁴ Por exemplo, a morfina, um fármaco hidrossolúvel, perante uma diminuição do volume de distribuição vê aumentado o seu pico plasmático, podendo afetar a resposta terapêutica e particularmente os efeitos adversos.² O contrário acontece com o volume de distribuição dos fármacos lipofílicos que está aumentado, o que diminui as concentrações plasmáticas e aumenta o tempo de semivida, resultando frequentemente em acumulação.¹⁴

Tabela 1. Alterações farmacocinéticas mais relevantes no idoso. Traduzido e adaptado de Lussier e Pickering (2010)¹⁴, com permissão.

Variável	Alterações	Significado clínico
Absorção	Aumento do pH gástrico	Alteração da ionização dos ácidos fracos
	Diminuição da motilidade gastrointestinal	Esvaziamento gástrico mais lento: aumento do tempo de trânsito intestinal dos medicamentos
	Diminuição da concentração plasmática de transportadores ativos	Diminuição da absorção de fármacos que requerem transporte ativo (como cálcio, ferro e tiamina)
Distribuição	Aumento da gordura	Aumento do volume de distribuição de fármacos lipofílicos (por exemplo: antidepressivos, antipsicóticos, benzodiazepinas)
	Diminuição da água corporal total	Diminuição do volume de distribuição dos fármacos hidrofílicos (como acetaminofeno)
	Diminuição da albumina sérica	Aumento da fração livre (por exemplo: fenitoína, anti-inflamatórios não esteroides)
Metabolismo	Diminuição do fluxo sanguíneo hepático	Diminuição da <i>clearance</i> hepática de medicamentos com elevado fator de extração
	Diminuição da massa hepática	Diminuição do número de hepatócitos funcionais
	Diminuição da atividade enzimática	Reações de oxidação mais lentas (fase I)
Clearance renal	Diminuição da filtração glomerular	Diminuição da <i>clearance</i> de fármacos ou metabolitos ativos excretados por via renal
	Diminuição da secreção tubular	Acúmulo de fármacos que requerem secreção tubular

O envelhecimento está muitas vezes associado a diminuição da albumina sérica, contudo, esta alteração só é clinicamente significativa nos fármacos com ligação proteica superior a 90%, reduzido volume de distribuição e índice terapêutico estreito.¹⁴

A diminuição da massa e do fluxo sanguíneo hepáticos associados aos baixos níveis de monooxigenases e enzimas citocrômicas (principalmente implicadas nas reações de fase I metabolizadas pelo P450), mas com preservação relativa de conjugases, resulta na diminuição da metabolização hepática em 30-40%.^{2,3,15} A menor ligação às proteínas plasmáticas contribui

para que a biodisponibilidade dos fármacos que sofrem marcado efeito de primeira passagem fique aumentada.²

A massa renal e a secreção tubular diminuem significativamente com a idade.¹⁴ A função renal sofre um declínio de aproximadamente 1%/ano após os 50 anos¹⁵, porém os níveis de creatinina plasmática podem não traduzir esta alteração pela concomitante diminuição da massa muscular, levando à detecção tardia da deterioração da função renal^{2,14}. Aos 80 anos, é de esperar uma diminuição de 30-50% da filtração glomerular, que pode resultar na acumulação de fármacos e metabolitos excretados por esta via^{3,14,15}, elevando o risco de toxicidade e gravidade dos efeitos adversos².

As alterações farmacodinâmicas relacionadas com o envelhecimento resultam habitualmente num aumento da sensibilidade aos fármacos e ocorrência de efeitos adversos.¹⁴

Em suma, o declínio e variabilidade funcional orgânica podem afetar a absorção e, consequentemente, o início de ação, biodisponibilidade, taxa de eliminação e tempo de semivida dos fármacos.^{2,3,5,6,15} O doente idoso requer, por isso, maior individualização de cuidados.³

5. A Dor no Doente Idoso

5.1. Definição e Classificação da Dor

A dor é definida pela *International Association for the Study of Pain* (IASP) como uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a lesão tecidual atual ou potencial, ou descrita em função dessa lesão.¹⁶ É universal⁹ e a causa mais frequente de recurso aos cuidados de saúde¹⁷, tornando-se de suma importância o seu reconhecimento pelos profissionais de saúde⁹.

A dor pode ser classificada com base na duração como aguda (início recente e provavelmente de duração limitada, habitualmente com relação temporal e causal com uma doença/lesão) ou crónica (comummente persiste para além do tempo de cura de uma lesão e frequentemente pode não haver uma causa claramente identificável)¹⁷, englobando a dor oncológica e não-oncológica. O tratamento da dor deve ter em consideração a sua intensidade e, em segundo lugar, a patologia subjacente.²

5.2. Mecanismos da Dor

A nociceção refere-se à detecção, transdução, transmissão e modulação do estímulo nódico.¹⁸ Os mecanismos da dor (Figura 1) iniciam-se com a ativação dos nociceptores por estímulos mecânicos, térmicos ou químicos. Após esta ativação, segue-se a transdução, um processo fisiológico através do qual um estímulo é convertido em impulsos elétricos/nervosos, gerando potenciais de ação. A transdução do estímulo nódico ocorre nos nociceptores, uma subpopulação de neurónios sensoriais primários.¹⁹

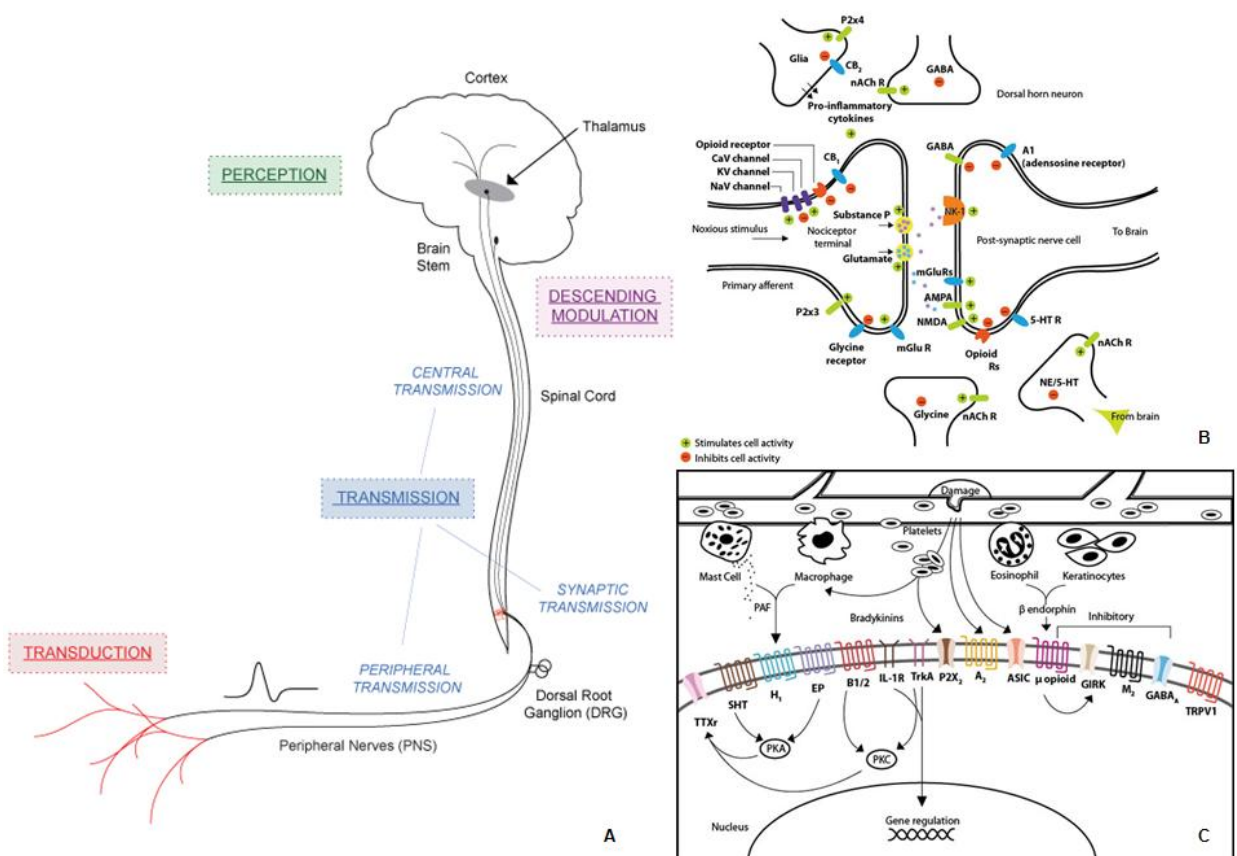


Figura 1. Mecanismos da dor. A - Via fisiológica da dor. B - Transmissão do estímulo doloroso. C - Transdução do estímulo doloroso. Adaptado de Sullivan (2010)¹⁹, com permissão.

Os impulsos nervosos são posteriormente conduzidos através de neurónios aferentes primários (fibras Aδ e C) para os cornos dorsais da medula espinal, onde ocorre sinapse com neurónios de segunda ordem (transmissão sináptica). As projeções axoniais deste último cruzam-se para o lado oposto da medula espinal e ascendem pelo trato espinotalâmico lateral para realizar sinapses no tálamo (transmissão central).¹⁸ Os impulsos nociceptivos são depois retransmitidos para múltiplas áreas cerebrais, incluindo o córtex somatossensorial, ínsula, lobos frontais e sistema límbico.¹⁹

A modulação do sinal nociceptivo começa periféricamente (libertação de substâncias como potássio (K^+), ácido láctico, bradicininas, serotonina, histamina e prostaglandinas que sensibilizam e excitam nociceptores), mas envolve também várias estruturas do sistema nervoso central (SNC), incluindo mecanismos excitatórios e inibitórios cerebrais, do sistema autonómico e estruturas corticais responsáveis pelos aspetos emocionais e cognitivos da percepção da dor.²⁰

Os mecanismos excitatórios endógenos podem induzir a sensibilização central ao nível da medula espinal, definida como aumento da excitabilidade e descarga espontânea de neurónios nociceptivos espinais, aumento do campo de receção e resposta exagerada destes à estimulação nociceptiva (hiperalgesia) e não-nociceptiva (alodinia). A sensibilização central depende da ativação de recetores N-metil-D-aspartato (NMDA) dos neurónios espinais pela libertação sustentada de glutamato. Os mecanismos neurofisiológicos e neuroquímicos envolvidos na sensibilização central são responsáveis pela modificação do circuito nociceptivo espinal e contribuem para a manutenção da dor. Estudos recentes demonstraram que, sob certas condições, como hiperatividade nociceptiva, pode ocorrer alteração da resposta neuronal habitual a neurotransmissores específicos.²⁰ Fármacos com atividade opióide podem, assim, produzir um efeito oposto e aumentar a dor (resposta hiperálgica)^{21,22} (nível de evidência I – anexo 10.1.⁶).

Os mecanismos inibitórios endógenos podem ser divididos em três grupos: mecanismos espinais que produzem analgesia localizada, mecanismos cerebrais inibitórios descendentes que produzem inibição difusa, e efeitos centrais superiores que modulam mecanismos descendentes ou alteram a percepção da dor pela reinterpretação do sinal nociceptivo.²⁰

A teoria *gate control*²³ afirma que, entre outros mecanismos, a ativação seletiva de fibras aferentes não-nociceptivas vai recrutar interneurónios inibitórios na substância gelatinosa da parte posterior da medula espinal, produzindo analgesia localizada e diminuindo a percepção da dor. Em certos contextos, a dor pode dever-se a uma redução da eficácia do tónus do controlo inibitório da medula espinal.²⁰

Quanto ao controlo inibitório nócico difuso, áreas como a substância cinzenta periaquedutal e o núcleo magno da rafe são responsáveis por inibição descendente da nociceção (modulação descendente) através da libertação de neurotransmissores como a serotonina, norepinefrina e opióides endógenos (encefalinas, β -endorfinas).²⁰ Os analgésicos opióides exercem efeitos diretos na modulação descendente.¹⁹

Várias regiões corticais recebem aferências do trato espinotalâmico e interagem para produzir a experiência multidimensional de percepção da dor²⁰, incluindo o córtex somatossensorial

primário e secundário (relacionado com o aspeto sensorial da dor) e o córtex cingulado anterior e insular (relacionados com o componente afetivo da dor)²⁴. Assim, o contexto social, crenças e ambiente modificam a experiência de dor, sendo a sua gravidade modulada negativamente pela depressão, ansiedade, *delirium* e alterações psicológicas (vulnerabilidade, medo, fúria).¹⁵

Com o envelhecimento, a capacidade de percepção e resposta à dor estão alteradas, embora os mecanismos subjacentes a esta perturbação não sejam ainda completamente compreendidos.² Comparativamente ao adulto jovem, o idoso refere mais dor crónica e diminuição da tolerância à dor experimental.²⁵

5.3 Alterações da Percepção da Dor no Doente Idoso

Como consequência do envelhecimento ocorrem, no sistema nervoso, alterações estruturais, neuroquímicas e funcionais extensas, incluindo deterioração dos sistemas opióide e serotoninérgico, que podem condicionar perturbações do processamento nociceptivo.⁶

Os nervos periféricos mostram diminuição na densidade de fibras nervosas mielinizadas e, sobretudo, desmielinizadas, aumento no número de fibras com sinais de lesão/degeneração e diminuição na velocidade de condução.^{2,6} Estudos animais evidenciaram diminuição dos níveis de substância P, peptídeo relacionado com o gene da calcitonina (CGRP) e de somatostatina.⁶

No SNC identificam-se alterações estruturais e neuroquímicas. Ocorre degeneração dos neurónios sensitivos, desmielinização dos cornos dorsais da medula espinal e diminuição dos níveis de substância P, CGRP e somatostatina. A diminuição de neurónios noradrenérgicos e serotoninérgicos pode contribuir para a alteração dos mecanismos inibitórios descendentes, explicando a redução da tolerância à dor observada nos idosos.⁶ A perda de neurónios e conexões dendríticas cerebrais no neocórtex e hipocampo, particularmente no *locus ceruleus* e substância *nigra*, podem influenciar o processamento da dor nociceptiva.^{6,15} Ao contrário do que acontece na medula espinal, no cérebro o número de recetores de opióides (mu (μ) e kappa (κ)) está diminuído e, provavelmente, existe também redução dos opióides endógenos⁶ e da atividade das proteínas G (mediadores secundários da ação nos recetores opióides)^{15,26}. O envelhecimento associa-se também à diminuição da atividade catalítica e da adenilciclase, contribuindo para a redução da transdução do estímulo doloroso.^{15,26}

As consequências funcionais das alterações dos mecanismos de percepção da dor são desconhecidas.²⁵ Muitos dos estudos realizados para avaliar estas perturbações utilizam estímulos dolorosos experimentais tornando difícil a extrapolação dos resultados para situações de dor associada a lesão tecidular. Além disso, os resultados são muitas vezes

conflituosos. Alguns dados resultantes da investigação realizada nesta área²⁵ mostram não existir alterações significativas, enquanto outros⁶ foram capazes de demonstrar que os idosos apresentam um limiar de dor para estímulos térmicos superior ao dos jovens e menor tolerância à dor intensa.

Relativamente às repercussões clínicas destas alterações, existem dados²⁷⁻²⁹ que sugerem que a dor associada a condições agudas é menos frequente ou menos intensa no doente idoso, os quais estão de acordo com os resultados de estudos experimentais que apontam para a existência de limiares de dor mais altos nestes doentes⁶.

Estudos com doentes emparelhados por procedimento cirúrgico revelam que o doente idoso sente menos dor no pós-operatório, sendo que a intensidade da dor diminui 10-20% por cada década acima dos 60 anos (nível de evidência III-2 – anexo 10.1.⁶).⁶

Quanto à dor crónica, observa-se aumento da sua prevalência e intensidade, as quais poderão ser parcialmente explicadas pelas reduções da capacidade de modulação da dor e inibição descendente, associadas ao envelhecimento.^{30,31}

As perturbações do SNC tornam o idoso mais suscetível ao *delirium* induzido por fármacos devido à redução da tolerância e resposta aumentada às substâncias com atividade no SNC.¹⁵ Contudo, de acordo com vários estudos experimentais, a deteção da dor e o limiar de tolerância não se encontram afetados na maioria dos idosos.¹⁴

5.4. Epidemiologia da Dor no Doente Idoso

Na população idosa verifica-se a ocorrência de elevado número de quedas e intervenções cirúrgicas e a existência frequente de patologia osteoarticular degenerativa, que contribuem para a elevada prevalência de dor aguda. Num estudo realizado nos Estados Unidos da América (EUA)³², 50-75% dos idosos submetidos a intervenções cirúrgicas relataram alívio inadequado da dor pós-operatória.

Em Portugal, 36% da população adulta tem dor crónica, destes 35% consideram-na mal tratada/controlada.³³ Na Europa a dor crónica está estimada em 50%.³⁴ Nos EUA cerca de 50-86% da população idosa reporta algum grau de dor que interfere com as atividades e qualidade de vida.³⁵

5.5. Dificuldades na Abordagem da Dor no Doente Idoso

A dor é um fenómeno subjetivo, experienciado pessoalmente e apenas conhecido pela pessoa que dela sofre⁹, sendo o doente a única fonte credível de avaliação da sua dor¹⁵. A abordagem farmacológica eficaz requer avaliação adequada da dor, que deve ser feita, sempre que possível, através de escalas de autoavaliação. Neste grupo etário a dor é muitas vezes subreportada e as suas manifestações complexas e multifactoriais.⁶

O reconhecimento e avaliação da dor podem ser dificultados pela existência de alterações cognitivas ou de comunicação^{2,36} (disfasia, diminuição da acuidade auditiva, demência)⁹. Estudos realizados com doentes com demência sugerem que a perceção sensorial da dor está preservada, contudo a capacidade de expressá-la vai diminuindo com o avançar da demência.² Além disso, verifica-se a diminuição da verbalização da dor pelo idoso^{2,5,9} que a aceita como parte do envelhecimento, crê que não pode ser aliviada e receia que possa significar agravamento da doença de base⁹.

A avaliação da dor é, frequentemente, feita apenas pela intensidade com recurso a escalas unidimensionais.⁶ De acordo com Macintyre et al. (2010)⁶, as escalas de autoavaliação podem ser usadas pela maioria dos doentes com alterações cognitivas ligeiras a moderadas e um número significativo de doentes com disfunções graves, embora estes por vezes necessitem de mais tempo para perceber e responder às questões que lhes são colocadas. Por outro lado, Stolee et al. (2005)³⁷ defendem que, apesar do idoso com alterações cognitivas ser capaz de responder se tem ou não dor, pode ter dificuldade em localizá-la ou descrever variações temporais. Os autores recomendam uma abordagem multifatorial combinando a autoavaliação com a informação da família/cuidador, dados fisiológicos ou comportamentais e a avaliação da perturbação funcional.³⁷

As escalas propostas pela DGS para autoavaliação da dor são: escala visual analógica, escala numérica, escala qualitativa ou escala de faces (Figura 2). A avaliação poderá ser feita com qualquer uma destas, devendo usar-se sempre a mesma para um determinado doente.⁷

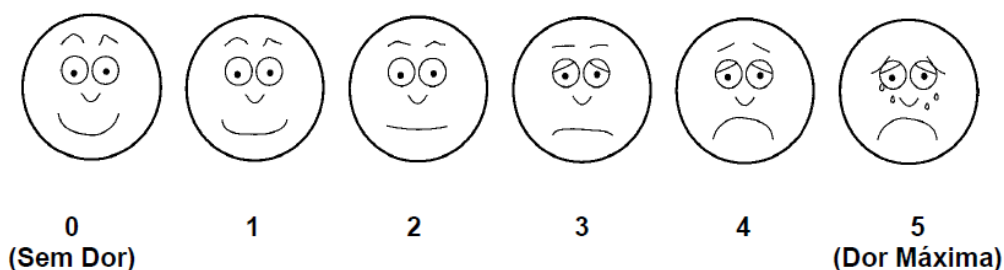


Figura 2. Escala de Faces. Adaptado de DGS (2003)⁷, com permissão.

Comportamentos como agitação, franzir a testa, fazer caretas ou emitir sons têm sido utilizados na tentativa de identificar a presença de dor em doentes que não conseguem comunicar.⁶ Várias escalas observacionais para doentes com diferentes graus de demência têm sido desenvolvidas e utilizadas, como a *Assessment Checklist for Seniors with Limited Ability to Communicate*,⁶ validada para a língua portuguesa e adaptada à cultura brasileira³⁸. A DGS propõe a utilização de escalas comportamentais, como a DOLOPLUS, quando não é possível realizar a autoavaliação da dor pelo idoso, conjuntamente com outros parâmetros como alterações fisiológicas ou *stress* emocional.³⁹

5.6. Consequências do Tratamento Inadequado da Dor no Doente Idoso

A dor não tratada pode ser emocional e fisicamente debilitante.⁴⁰ Vários estudos^{2,5,35,40-44} apontam para a existência de um subtratamento da dor no idoso.

A persistência da dor não tratada no idoso pode conduzir a perturbações do humor (depressão, ansiedade) e do sono, distúrbios cognitivos, quedas, malnutrição e interferência com a socialização (declínio nas atividades sociais e recreativas).^{8,9,41} Alguns autores apontam também a dor como responsável pelo aumento do consumo de álcool e risco de suicídio.⁹ Estas consequências acarretam o declínio da funcionalidade e da qualidade de vida, maior procura dos cuidados de saúde e agravamento dos seus custos.^{8,9,41} O controlo inadequado da dor pós-operatória no doente idoso pode ser responsável pelo aumento do risco de ocorrência de complicações (tromboembolismo, insuficiência respiratória, enfarte do miocárdio, íleo), atraso no recobro e recuperação funcional e aumento da duração do internamento hospitalar.⁴⁴

6. Opióides

6.1. Papel dos Opióides no Tratamento da Dor

O termo ópio refere-se a uma mistura de alcaloides das sementes de papoila. Os opiáceos são alcaloides que surgem naturalmente, como a morfina. Opióide é o termo usado para descrever os compostos, endógenos ou exógenos, que interagem com os recetores opióides, capazes de produzir efeitos semelhantes aos do ópio ou morfina.⁴⁵

Os opióides desempenham um papel central na nociceção: os endógenos modelam a experiência da dor, enquanto os exógenos são o pilar do tratamento da dor aguda e crónica.⁴⁶

Os opióides atuam em recetores específicos amplamente distribuídos pelo SNC, sistema nervoso periférico (SNP), células endócrinas e imunitárias. Existem quatro tipos de recetores opióides: μ , κ , δ (delta) e ORL1 (*opioid-receptor-like 1*) (Tabela 2).⁴⁶

Tabela 2. Efeitos da ativação dos recetores opióides. Traduzido e adaptado de Marvizon et al. (2010)⁴⁶, Krenzischek et al. (2008)⁴⁷ e Trescot et al. (2008)⁴⁵, com permissão.

Recetores opióides	μ	δ	κ	ORL1
	Analgesia. Sedação, vômito, depressão respiratória, prurido, euforia, anorexia, retenção urinária, dependência física. Localizam-se sobretudo no tronco cerebral e tálamo medial.	Analgesia, mas fraca a menos que haja estímulo externo (por exemplo: morfina, inflamação crónica). Convulsões, efeitos antidepressivos/ansiolíticos e alteração da motilidade intestinal. Localizam-se sobretudo no cérebro.	Analgesia fraca. Atividade alucinogénia e catatónica. Sedação, dispneia, miose, depressão respiratória, euforia, disforia, bloqueio do prurido, hipertermia. Localizam-se sobretudo na área límbica e outros locais do diencefalo, tronco cerebral, medula espinal.	Analgesia. Bloqueio da analgesia dos opióides e induzida pelo stress. Ansiolítico, alterações da memória e aprendizagem.
Peptídeos endógenos				
Enkefalinas	Agonista	Agonista		
B-endorfinas	Agonista	Agonista		
Dinorfina A	Agonista		Agonista	
Fármacos Agonistas				
Morfina	Agonista		Agonista fraco	
Codeína	Agonista fraco	Agonista fraco		
Fentanilo	Agonista			
Meperidina	Agonista	Agonista		
Metadona	Agonista			
Buprenorfina	Agonista			Agonista
Hidromorfona	Agonista			
Oxicodona	Agonista			
Fármacos Antagonistas				
Naloxona	Antagonista	Antagonista fraco	Antagonista	
Naltrexona	Antagonista	Antagonista fraco	Antagonista	

Quando o ligando se liga ao recetor (Figura 3) induz mudanças conformacionais que permitem o acoplamento intracelular a diferentes formas da proteína G, principalmente $G_{i/o}$. Pela ligação a esta proteína, os recetores opióides inibem a adenilciclase, reduzindo os níveis de adenosina monofosfato cíclico (cAMP), afetando as vias de fosforilação das proteínas e a função celular. Por outro lado, pelo acoplamento à proteína G_o atuam diretamente nos canais iónicos ativando as correntes de K^+ ligadas ao recetor e inibindo as correntes de cálcio (Ca^{2+}) controladas pela

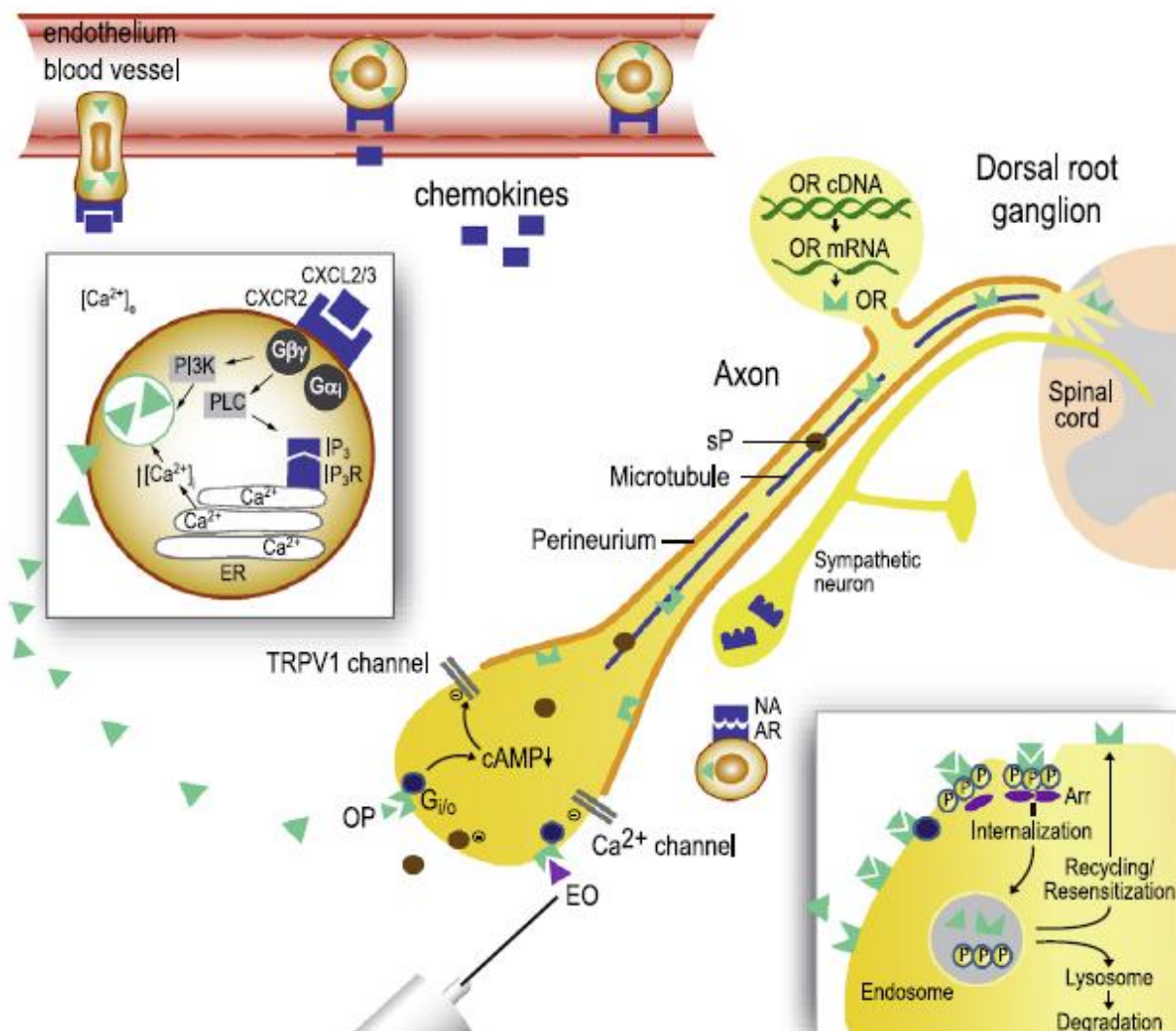


Figura 3. Ação opióide nos recetores. Adaptado de Busch-Dienstfertig e Stein (2010)⁴⁸, com permissão.

voltagem. Ao reduzir o influxo de Ca^{2+} , reduzem a excitabilidade neuronal e/ou a libertação de neurotransmissores enquanto, na membrana pós-sináptica, os recetores opióides medeiam a hiperpolarização através da abertura de canais de K^+ , impedindo excitabilidade neuronal e/ou propagação dos potenciais de ação.⁴⁸ Esta ação inibitória nos neurónios periféricos e centrais é o mecanismo fundamental para o efeito analgésico dos opióides endógenos e exógenos.⁴⁶

Quando o ligando se liga ao recetor (Figura 3) induz mudanças conformacionais que permitem o acoplamento intracelular a diferentes formas da proteína G, principalmente $G_{i/o}$. Pela ligação a esta proteína, os recetores opióides inibem a adenilciclase, reduzindo os níveis de adenosina monofosfato cíclico (cAMP), afetando as vias de fosforilação das proteínas e a função celular. Por outro lado, pelo acoplamento à proteína G_o atuam diretamente nos canais iónicos ativando as correntes de K^+ ligadas ao recetor e inibindo as correntes de cálcio (Ca^{2+}) controladas pela voltagem. Ao reduzir o influxo de Ca^{2+} , reduzem a excitabilidade neuronal e/ou a libertação de neurotransmissores enquanto, na membrana pós-sináptica, os recetores opióides medeiam a

hiperpolarização através da abertura de canais de K^+ , impedindo excitabilidade neuronal e/ou propagação dos potenciais de ação.⁴⁸ Esta ação inibitória nos neurónios periféricos e centrais é o mecanismo fundamental para o efeito analgésico dos opióides endógenos e exógenos.⁴⁶

O grupo dos fármacos opióides engloba um conjunto de compostos com diferentes propriedades físicas e farmacológicas, nomeadamente seletividade para os recetores opióides e eficácia como agonistas, antagonistas ou agonistas/antagonistas. Entende-se por agonista a substância que se liga a determinado recetor ativando-o, pode ser parcial (ligação resulta numa resposta inferior à máxima possível) ou total/puro (ligação resulta na resposta máxima possível). Antagonista é a substância que se liga aos recetores sem causar ativação, não produzindo resposta.⁴⁹

Os agonistas opióides puros (como a morfina, hidromorfona, fentanilo) estimulam os recetores μ e são os analgésicos mais potentes. À medida que a dose aumenta, teoricamente a analgesia ocorre em expressão logarítmica, sendo o grau de analgesia apenas limitado pela intolerância aos efeitos adversos, que são dose-dependentes⁴⁵, como é o caso da depressão respiratória (mediada pelo recetor μ)². Os agonistas puros são muitas vezes preferidos para o tratamento da dor moderada a intensa, pois não têm limite máximo de efeito analgésico e estão disponíveis em várias formulações.¹²

Os agonistas/antagonistas e os agonistas parciais (como a buprenorfina) apresentam efeito teto no grau de analgesia que induzem, podendo precipitar reações de privação. O efeito de depressão respiratória dos agonistas parciais não é completamente revertido com naloxona.⁴⁵

A farmacologia dos opióides raramente é específica, reconhecendo-se-lhes outros alvos.⁴⁶ Por exemplo, vários opióides têm afinidade pelos recetores da serotonina ($5-HT_{3A}$) e a metadona e as dinorfinas modelam os recetores NMDA.⁵⁰

Os opióides são fármacos analgésicos muito importantes no controlo da dor de intensidade moderada a intensa.² A OMS recomenda uma abordagem sistemática e gradativa no tratamento da dor – a escada analgésica – começando com fármacos não-opioides (paracetamol e anti-inflamatórios não esteóides (AINE's)), passando em seguida para opióides

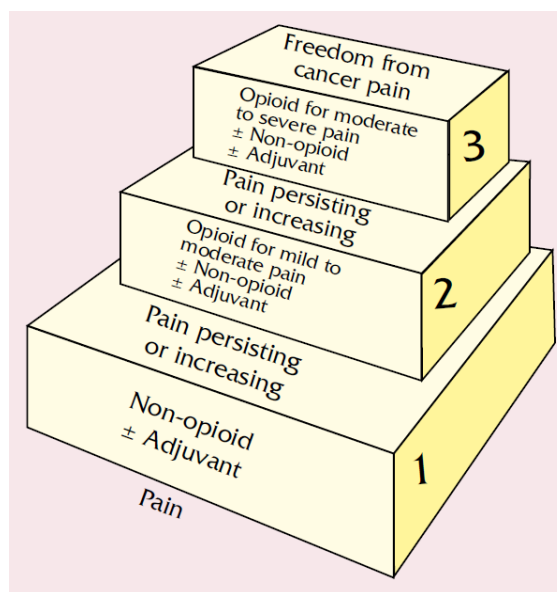


Figura 4. Escada analgésica da OMS. Adaptado de Zeppetella (2011)¹⁰, com permissão.

fracos (tramadol e codeína) e progredindo para opióides fortes (morfina) consoante a intensidade da dor (Figura 4).^{9,15,51} Esta escada foi inicialmente concebida para o tratamento da dor oncológica, contudo, é aplicável a qualquer tipo de dor.⁵²

O uso a longo prazo de opióides não está associado à ocorrência de lesão de órgão, contrariamente ao que acontece com outros analgésicos. Contudo, a sua utilização pode ser limitada pelos efeitos adversos.³⁴

De acordo com a DGS⁵², em Portugal a prescrição de opióides é das mais baixas da Europa, por receio dos doentes, cuidadores e profissionais de saúde. A preocupação com a politerapia, opioidofobia (subutilização dos opióides com base num medo irracional e não documentado), receio de tolerância (necessidade de aumentar as doses para manter um efeito terapêutico definido), dependência física (ocorrência de sintomas de abstinência pela rápida descontinuação do fármaco ou administração de antagonista), dependência psicológica (uso compulsivo e intenso desejo do fármaco) e receio dos efeitos adversos (quedas, depressão respiratória, supressão do reflexo da tosse) contribuem para a subutilização dos opióides.⁹ Segundo Robinson (2007)⁸, menos de 1/20000 doentes a fazer opióides ficará dependente e a probabilidade do doente idoso desenvolver dependência é menor que a do jovem.

6.2. Farmacologia dos Opióides no Idoso

Na Tabela 3 resumem-se as alterações fisiológicas que ocorrem com a idade e consequentes implicações farmacológicas, nomeadamente nos opióides.

A possibilidade de acumulação de fármacos/metabolitos pelo declínio funcional orgânico pode ser colmatada pelo recurso a formulações de libertação prolongada, diminuindo a frequência das tomas.^{2,15} No caso dos opióides, a administração por via transdérmica é uma boa opção, possibilita a absorção controlada e concentrações plasmáticas mais uniformes (evitando os picos que muitas vezes se associam aos efeitos adversos) e a biodisponibilidade é melhorada ao evitar o metabolismo de primeira passagem hepático.^{53,54}

A escassez de dados objetivos relativos às propriedades farmacológicas dos opióides no idoso, dificultam a recomendação de fármacos específicos.² Contudo, o conhecimento da farmacocinética e farmacodinâmica pode ajudar na seleção do opióide mais indicado.

Tabela 3. Direção e magnitude aproximada das alterações farmacológicas nos idosos (> 70 anos) e efeitos nas variáveis farmacocinéticas. Legenda: ↓ - diminuição; ↑ - aumento; ↔ - inalterado; M6G - morfina-6-glucoronídeo; SNC - sistema nervoso central. Traduzido e adaptado de Mecintyre et al. (2010)⁶, com permissão.

Processo fisiológico	Magnitude	Consequência cinética/ dinâmica esperada	Estratégia de dose
Organismo em geral			
Débito Cardíaco	↓0-20%	↓ volume do compartimento central ↑ pico de concentração após bólus	↓ dose inicial do bólus ↓ velocidade de administração
Gordura	↑10-50%, depois ↓	Alterações específicas para cada fármaco em relação ao volume de distribuição	Depende do fármaco baseada no peso total ou massa corporal magra
Massa Muscular/Fluxo Sanguíneo	↓20%		
Volume Plasmático	Pouco alterado		
Água Corporal Total	↓10%	↓ volume de distribuição dos fármacos hidrossolúveis ↑ fração livre do fármaco ↔ <i>clearance</i> hepática dos fármacos de alta extração proteica ↑ <i>clearance</i> hepática dos fármacos de baixa extração proteica ↑ absorção cerebral dos fármacos	Possíveis alterações na <i>clearance</i> e biodisponibilidade oral Possíveis alterações nos efeitos cerebrais
Albumina Sérica	↓20%		
Glicoproteína α ₁	↑30-50%		
Ligação às Proteínas	Específico de cada fármaco		
Fígado e intestino			
Tamanho Hepático	↓25-40%	↓ <i>clearance</i> hepática dos fármacos de alta extração proteica ↔ <i>clearance</i> hepática dos fármacos de baixa extração proteica ↓ <i>clearance</i> hepática (de alguns fármacos de baixa extração proteica)	Efeito mínimo nas doses de bólus intravenoso ↓ dose de manutenção Possíveis alterações na biodisponibilidade oral
Fluxo Sanguíneo Hepático	↓25-40%		
Fase I (por exemplo: oxidação)	↓25%		
Fase II	Pouco alterada		
Rim			
Nefrônios	↓30%	↓ <i>clearance</i> de fármacos (polares) Pouco efeito nos opióides (e classes relacionadas) ↓ <i>clearance</i> de alguns metabolitos ativos (por exemplo: M6G)	↓ dose de manutenção (fármacos com <i>clearance</i> renal)
Fluxo Sanguíneo Renal	↓10%/ década (aos 80 anos ↓50%)		
Taxa de Filtração Glomerular	↓30-50%		
<i>Clearance</i> de Creatinina	↓50-70%		
Sistema nervoso central			
Fluxo Sanguíneo Cerebral e Metabolismo	↓20%	↓ distribuição para o SNC	Pequeno efeito na dose
Volume Cerebral	↓20%	↓ aparente do volume no SNC	
Transporte Ativo da Barreira Hematoencefálica (efluxo)	↓ (específica de cada fármaco)	↑ aparente do volume no SNC ↑ aparente na sensibilidade do SNC	↓ dose do bólus durante a titulação ↓ dose de manutenção
Límiar de Sensibilidade à Dor	Pouco alterado		Necessário não alterar a titulação
Resposta à Concentração (opióides)	↑50% para alguns opióides	↑ resposta aos opióides	↓ dose do bólus durante a titulação ↓ dose de manutenção

A seleção dos opióides deve basear-se na sua segurança e tolerabilidade, co-morbilidades e medicação concomitante. Embora tenham sido publicadas recomendações relativas às doses iniciais para diferentes opióides^{55,56}, deverá ser cumprida a regra geral de começar com a menor dose possível e titulá-la de acordo com a resposta analgésica e efeitos adversos. Nos idosos a titulação da dose deve ser regular e na ordem dos 50-100%.⁵⁷

6.2.1. Morfina (Tabela 4)

Tabela 4. Características da Morfina.

Efeito nos recetores opióides	Protótipo do agonista μ puro. ⁴⁵
Vias de administração	Via oral (solução e cápsula de libertação prolongada); Via parentérica (subcutânea, intramuscular e intravenosa); Via intraespinal (epidural e intratecal). ⁵⁸
Farmacocinética	Metabolizada no fígado (mais de 90%). ^{2,6} Os principais metabolitos são: morfina-6-glucoronídeo (M6G) e morfina-3-glucoronídeo (M3G). ^{2,6} A M6G é agonista dos recetores μ , sendo um analgésico eficaz (nível de evidência II – anexo 10.1. ⁶) e atravessa com facilidade a barreira hematoencefálica. ⁶ A M3G tem baixa afinidade para os recetores opióides, não tendo atividade analgésica ⁶ , mas possui propriedades neuroexcitatórias (convulsivogénica) ² . Os metabolitos são excretados na urina, ficando a depuração diminuída aquando de prejuízo da função renal ou desidratação. A acumulação dos metabolitos pode levar a aumento da incidência de efeitos adversos. ²

A morfina tem sido largamente utilizada no tratamento da dor aguda e crónica.⁴⁵ As suas principais alterações farmacocinéticas relacionadas com a idade são:

- aumento da concentração plasmática média após administração oral ou parentérica, sugerindo diminuição do metabolismo hepático de primeira passagem⁴⁴;
- semivida de eliminação prolongada, devido a menor eliminação renal⁶.

A utilização de morfina é desaconselhada em doentes com insuficiência renal, desidratação ou com risco de desenvolvimento de efeitos adversos cognitivos/psicomiméticos (agitação, alucinações, ou convulsões), pela acumulação dos seus metabolitos.¹⁴

Estudos^{59,60} demonstraram que a administração pós-operatória de doses idênticas de morfina proporciona efeitos analgésicos superiores e por períodos mais longos nos idosos. Estes dados sugerem a necessidade de considerar um maior período de tempo entre as tomas ou diminuição da dose no idoso.^{59,60}

6.2.2. Hidromorfona (Tabela 5)

Tabela 5. Características da Hidromorfona.

Efeito nos recetores opióides	Agonista dos recetores μ e, em menor extensão, dos δ . ⁴⁵
Vias de administração	Em Portugal está disponível: Via oral (comprimidos de libertação prolongada). ⁵⁸
Farmacocinética	Início de ação após 30 minutos e duração de ação de 4 horas. ⁴⁵ Extensa metabolização hepática (62% da dose oral é eliminada após efeito de primeira passagem). ⁴⁵ O principal metabolito é a hidromorfona-3-glucoronídeo (H3G), análogo estrutural do M3G ^{6,45} , que à semelhança deste é eliminado por via renal ^{2,6} .

A hidromorfona é um derivado da morfina com características farmacocinéticas e farmacodinâmicas semelhantes, mas é significativamente mais potente.^{6,45}

O seu metabolito H3G tem propriedades hidrofílicas (dificultando a passagem da barreira hematoencefálica) e baixa afinidade para os recetores opióides^{45,47,61-63}, o que diminui a probabilidade de efeitos cognitivos adversos em doentes com alteração da função renal, contrariamente ao que acontece com a M3G.

6.2.3. Fentanilo (Tabela 6)

Tabela 6. Características do Fentanilo.

Efeito nos recetores opióides	Agonista dos recetores μ . ⁴⁵
Vias de administração	Via oral (comprimido, sublingual, transmucosa); Via parentérica (intramuscular ou intravenosa); Via intraespinal (epidural e intratecal); Via transdérmica. ⁵⁸
Farmacocinética	Maioritariamente metabolizado pelo fígado (90%) ^{6,45} e, possivelmente, em parte pelo intestino delgado ⁴⁵ em norfentanilo inativo e vários outros metabolitos inativos ^{6,45} não tóxicos ⁴⁵ . Aproximadamente 10% da substância ativa não é metabolizada, sendo excretada na urina, bem como cerca de 75% dos metabolitos. Nos casos de diminuição da função renal, a <i>clearance</i> do fentanilo é diminuída e o tempo de semivida de eliminação prolongado. ²

O fentanilo é caracterizado pela sua elevada potência e lipossolubilidade^{6,45,60}.

A formulação transdérmica utilizada no tratamento da dor crónica permite a libertação lenta do fármaco para a corrente sanguínea (detetado após 2 horas de colocação⁶⁰, início de ação após 6-12 horas⁴⁵, atingindo o estado de equilíbrio após 12-16 horas⁶⁰ ou, segundo outros autores⁴⁵, após 3-6 dias) com uma duração do efeito de 48-72 horas⁶⁰. Após remoção do dispositivo, permanece um reservatório subcutâneo e a *clearance* pode demorar mais de 24 horas.⁴⁵ As formulações transmucosais e transbucais caracterizam-se pelo rápido início de ação e duração de efeito curta.⁶⁰

A cinética do fentanilo em doentes geriátricos tem sido pouco estudada. As informações existentes são insuficientes para fazer recomendações acerca do seu uso, sugerindo-se, contudo, monitorização apertada da terapêutica², e possível redução das doses⁶. Relativamente à via transdérmica, a redução da gordura e atrofia muscular observada no doente idoso pode interferir com a sua absorção, embora clinicamente estas diferenças possam ser irreconhecíveis.^{64,65}

6.2.4. Buprenorfina (Tabela 7)

Tabela 7. Características da Buprenorfina.

Efeito nos recetores opióides	Agonista parcial dos recetores μ e antagonista dos recetores κ . ⁶⁶
Vias de administração	Em Portugal só estão disponíveis: Via oral (sublingual); Via transdérmica. ⁵⁸
Farmacocinética	A semivida de eliminação é de 24horas após administração sublingual e 2-3horas após injeção parentérica.⁶⁷ A biodisponibilidade oral é fraca dado o elevado efeito de primeira passagem hepático⁶⁶, contudo, possui excelente biodisponibilidade sublingual devido à elevada lipossolubilidade⁴⁵. A concentração plasmática eficaz é atingida após 12-24horas e mantém-se o efeito constante durante 72horas.⁶⁶ 1/3 é metabolizado no fígado e na parede intestinal, originando três metabolitos principais: norbuprenorfina (inativa), buprenorfina-3-glucoronídeo (efeitos analgésicos muito inferiores aos da buprenorfina) e norbuprenorfina-glucoronídeo.² Aproximadamente 2/3 da buprenorfina são eliminados pelo sistema biliar através das fezes inalterados, juntamente com os metabolitos resultantes do 1/3 restante.²

A buprenorfina tem elevada lipofilicidade, baixo peso molecular e elevada potência, tornando-se um bom fármaco para administração por via transdérmica, embora a absorção no idoso possa estar sujeita à mesma variabilidade do fentanilo.⁶⁶ O dispositivo transdérmico pode ser usado 3-4 dias.⁶⁸

A exposição renal aos metabolitos da buprenorfina é muito reduzida. No caso de alterações da função hepática, o tempo de semivida do fármaco é prolongado, mas devido à baixa atividade dos metabolitos, tem fraca expressão clínica, porém, recomenda-se monitorização apertada. No caso de disfunção renal, não se observam alterações clínicas importantes, pelo que a redução da dose não é necessária.²

O risco de depressão respiratória é baixo quando comparado com o da morfina, hidromorfona ou fentanilo, desde que não ocorra administração concomitante de outros fármacos sedativos.⁶⁹ Com doses clinicamente relevantes, verifica-se efeito teto para a ocorrência de depressão

respiratória, mas não para a analgesia (nível de evidência III-2 – anexo 10.1.⁶).⁶ Caso ocorra depressão respiratória poderá ser revertida com naloxona, embora utilizando doses mais altas que as habituais e por um período de tempo mais longo.⁷⁰

Num estudo recente⁷¹ verificou-se que a administração de buprenorfina transdérmica em idosos não está associada a acumulação deste fármaco ou metabolitos, à semelhança do que acontece com doentes mais jovens. Este fármaco é fácil de usar, possui longa duração de ação, o que, associadamente à não alteração do seu perfil faz com que seja recomendável o seu uso no idoso.⁷¹

6.2.5. Oxicodona (Tabela 8)

Tabela 8. Características da Oxicodona.

Efeito nos recetores opióides	Potente agonista de vários recetores opióides.^{6,45} Estudos animais apontam-na como agonista dos recetores κ⁷² e, uma vez que estes parecem desempenhar um papel importante na mediação da dor visceral, a oxicodona apresenta-se como mais eficaz que a morfina no tratamento desta⁷³.
Vias de administração	Em Portugal está disponível: Via oral (comprimidos orodispersíveis e de libertação prolongada); Via parentérica.⁵⁸
Farmacocinética	Após administração oral possui elevada biodisponibilidade e tempo de semivida de 2,5-3 horas.⁴⁵ Metabolismo hepático.² Os metabolitos principais são a noroxicodona (fracamente ativo) e oximorfona (mais potente que a oxicodona, mas atinge baixas concentrações plasmáticas)⁴⁵, que têm efeitos analgésicos clinicamente desprezíveis^{74,75}. A concentração plasmática da oxicodona aumenta na disfunção renal por esta ser a via principal de excreção, agravando o risco de sedação e acumulação de metabolitos.²

Num estudo⁷⁶ realizado com a oxicodona, verificou-se que 12 horas após a sua administração por via oral, a doentes com idade superior a 70 anos submetidos a cirurgia ortopédica, ocorreu aumento de 50-80% da exposição média ao fármaco (área sob a curva tempo-concentração

plasmática), do seu tempo de semivida e do metabolito noroxicodona, e da concentração plasmática média, quando comparada com indivíduos mais jovens.

Contudo, a concentração de pico da oxycodona e a atividade do citocromo CYP2D6 não parecem ser afetadas pela idade. A experiência clínica sugere boa eficácia e tolerabilidade, razões pelas quais alguns autores a recomendam como o opióide de escolha nos doentes idosos com dor crónica moderada a intensa.^{2,57,60}

6.2.6. Metadona (Tabela 9)

Tabela 9. Características da Metadona.

Efeito nos recetores opióides	Agonista dos recetores μ . ⁴⁵
Vias de administração	Via oral. ⁶
Farmacocinética	Elevada biodisponibilidade oral (70-80%) e potência. ⁶ Devido à lipofilicidade e alta ligação às proteínas plasmáticas, tem um grande volume de distribuição e semivida longa e variável (8,5-120horas). ⁵⁵ Principalmente metabolizada a nível hepático ⁶ , mas também a nível intestinal ⁴⁵ . A excreção ocorre quase exclusivamente por via fecal. ^{45,60}

A metadona é um opióide sintético comumente usado no tratamento de manutenção de dependentes de opióides e, em alguns países, também no tratamento da dor crónica. Trata-se de um agonista dos recetores μ , antagonista dos recetores NMDA e inibidor da recaptção da serotonina e noradrenalina.⁴⁵

Devido às suas características farmacocinéticas e farmacodinâmicas, os ajustes de dose são difíceis, especialmente no idoso. Assim, a terapêutica com metadona deverá ser sujeita a monitorização cuidadosa e apenas realizada por profissionais experientes.⁵⁵ Doses elevadas associam-se a prolongamento do intervalo QT (nível de evidência II – anexo 10.1.⁶), podendo desencadear *Torsades de Pointes*⁴⁵.

6.2.7. Meperidina (Tabela 10)

Tabela 10. Características da Meperidina.

Efeito nos recetores opióides	Agonista fraco dos recetores μ . ⁴⁵
Vias de administração	Em Portugal está disponível: Via parentérica. ⁵⁸
Farmacocinética	Metabolização hepática em normeperidina, um metabolito ativo com tempo de semivida longo (15-30horas). ⁴⁵

A meperidina possui cerca de 10% da eficácia da morfina e efeitos anticolinérgicos significativos.⁴⁵

O seu metabolito, normeperidina, é estimulante do SNC, diminuindo o limiar convulsivogénico⁴⁵ e é responsável por efeitos cognitivos adversos⁷⁷. O risco de acumulação em doentes com alteração da função renal contraindica a sua utilização no idoso, sobretudo por períodos de tempo prolongados.^{6,39,77}

6.2.8. Tramadol (Tabela 11)

Tabela 11. Características do Tramadol.

Efeito nos recetores opióides	Agonista fraco dos recetores μ . ⁷⁸
Vias de administração	Via oral (gotas, comprimidos de libertação prolongada ou orodispersíveis); Via parentérica; Via rectal. ⁵⁸
Farmacocinética	É rápida e extensamente absorvido por via oral. ⁴⁵ Metabolismo hepático, originando um metabolito ativo: O-desmetiltramadol, um agonista mais potente e com maior afinidade que o tramadol para os recetores μ . ^{45,78} Doentes que sejam metabolizadores lentos poderão ter menor efeito analgésico com o tramadol ⁷⁹ e aqueles que forem ultrarrápidos poderão ser mais sensíveis ⁸⁰ . Excreção renal. ^{6,60}

O tramadol é comumente referido como um analgésico de ação central atípico, já que é um agonista dos receptores opióides e inibidor da recaptação da serotonina e noradrenalina.^{45,78} Possui potência analgésica equiparável à codeína⁴⁵ e ambos são opióides fracos, possuindo efeito teto para a analgesia e efeitos adversos dose-dependentes¹⁵.

Dada a extensa metabolização hepática e excreção renal, recomenda-se iniciar a terapêutica com doses baixas e titular a dose no doente idoso.^{6,60}

O risco de depressão respiratória é significativamente menor com tramadol em doses equianalgésicas de outros opióides⁸¹ (nível de evidência II – anexo 10.1.⁶), tendo sido descrita apenas em doentes com falência renal⁸².

6.2.9. Codeína (Tabela 12)

Tabela 12. Características da Codeína.

Efeito nos receptores opióides	Agonista fraco dos receptores $\mu^{45,77,78}$ e κ^{77} .
Vias de administração	Via oral (solução, xarope, comprimido); Via rectal. ⁵⁸
Farmacocinética	Metabolismo predominantemente hepático num metabolito principal, codeína-6-glucoronídeo, que tem igualmente baixa potência analgésica e é excretado por via renal. ⁶ O tempo de semivida é de 2,5-3horas, sendo excretada mais de 80% da dose em poucas horas. ⁴⁵ À semelhança do tramadol, existem metabolizadores lentos que terão menor efeito analgésico ⁷⁹ e metabolizadores ultrarrápidos que obterão maior efeito analgésico ⁸⁰ .

A ação analgésica da codeína é devida ao metabolismo de cerca de 10% da dose em morfina.^{45,78} Cerca de 5-10% da população caucasiana possui escassa quantidade das enzimas responsáveis pela metabolização da codeína em morfina.⁴⁷

6.3. Eficácia e Tolerância dos Opióides

A eficácia dos opióides no doente idoso não parece estar comprometida: o idoso responde tão bem ou melhor à terapêutica com opióides que os grupos etários mais baixos. A oxicodona, a

hidromorfona e a buprenorfina parecem ser escolhas seguras para o tratamento da dor em idosos² e a buprenorfina surge como primeira linha no tratamento da dor crônica com opióides no idoso⁶.

A dependência associada à toma de opióides na dor crônica não é comum (3,2-18,9%) e no pós-operatório é quase inexistente.²

A metabolização hepática de grande parte dos opióides, nomeadamente fentanilo e morfina, torna provável a ocorrência de interações farmacocinéticas no idoso polimedicado. Há ainda a considerar a ligação às proteínas plasmáticas, particularmente albumina, podendo ocorrer interações fármaco-fármaco evitáveis, por exemplo, pela utilização de buprenorfina que apenas se liga às globulinas alfa e beta.²

O doente idoso é mais sensível aos efeitos adversos dos opióides devido à diminuição das suas reservas fisiológicas. Para assegurar o tratamento adequado da dor é importante sistematizar esses efeitos adversos e, sempre que possível, preveni-los e tratá-los.¹⁴

O perfil de efeitos adversos varia grandemente entre os diferentes opióides. Efeitos adversos comuns incluem: obstipação, náuseas, vômitos, sedação, perturbação da função psicomotora e depressão respiratória.^{2,14} Muitos destes efeitos, como a sedação, alterações cognitivas, náuseas, aumento do risco de quedas, ocorrem no início da terapêutica e no contexto de dor aguda. A sedação e as náuseas costumam desaparecer após alguns dias pelo desenvolvimento de tolerância. Outros efeitos, como a obstipação, estão mais associados a um contexto de tratamento de dor crônica. A depressão respiratória pode ocorrer no tratamento da dor aguda ou crônica, contudo é rara quando se inicia a terapêutica com baixa dose e se faz titulação lenta.¹⁴ Nem todos os opióides demonstram igual efeito na ventilação: a buprenorfina é o único opióide que apresenta um teto para a depressão respiratória quando utilizada isoladamente.^{2,83}

No caso do tratamento da dor aguda, a incidência de efeitos adversos clinicamente significativos é dose-dependente (nível de evidência II – anexo 10.1.⁶).⁶ No tratamento da dor crônica, devem preferir-se agentes com bom perfil de tolerância (especialmente ao nível do SNC e gastrointestinal), como a buprenorfina e fentanilo transdérmicos, e que sejam tão seguros quanto possível em caso de sobredosagem.²

Os efeitos no SNC têm sido demonstrados para todos os opióides exceto a buprenorfina. O fentanilo parece causar menor disfunção cognitiva e confusão comparativamente à morfina no pós-operatório.² Por oposição, a meperidina associa-se a elevada incidência de confusão quando comparada com outros opióides.⁶

A depressão respiratória é mediada sobretudo pela ação sobre o recetor μ e, com agonistas puros como a morfina e o fentanilo, há um efeito dose-dependente, podendo progredir para apneia total. O mesmo se verifica com a oxicodona, hidromorfona e metadona.²

Com a idade verifica-se declínio progressivo da responsividade do sistema imunitário (imunosenescência), levando a aumento da suscetibilidade às doenças infecciosas e cancro e diminuindo a capacidade de as combater. A dor por si mesma pode causar imunossupressão. A morfina apresenta-se como o opióide mais imunossupressor, agindo principalmente através do recetor μ , presente nas células imunitárias. O perfil imunofarmacológico do fentanilo não parece diferir do da morfina. Não é claro porque é que outros opióides que também se ligam ao recetor μ não deprimem tanto o sistema imunitário; a buprenorfina, hidromorfona e oxicodona têm sido apontadas como menos imunossupressoras que a morfina.²

7. Utilização dos Opióides no Tratamento da Dor no Doente Idoso

Os critérios para seleccionar os analgésicos a utilizar no tratamento da dor no idoso incluem a intensidade e tipo de dor; eficácia global, perfil global de efeitos adversos, início de ação, interações farmacológicas, dependentes das alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas que ocorrem com o envelhecimento (Tabelas 13 e 14), co-morbilidades e polimedicação; potencial para abuso; e questões práticas como disponibilidade e custo do fármaco.^{2,84}

Tabela 13. Efeito da diminuição da função hepática na farmacocinética dos opióides. Legenda: ↓ - diminuição; ↑ - aumento; ? - efeito desconhecido. Níveis de evidência - anexo 10.2. Traduzido e adaptado de Pergolizzi et al. (2008)², com permissão.

Opióide	Tempo de semivida	Concentração plasmática dos metabolitos	Comentário	Recomendações	Nível de evidência
Morfina	↑	↓	↓ M6G	↓ dose	IIb
Oxicodona	↑	↑	Sem estudos disponíveis		IV
Hidromorfona	?	?			III
Fentanilo transdérmico	↑	?			IIb
Buprenorfina transdérmica	↑	↓	Metabolitos de baixa atividade		
Metadona	↑	?	Sem estudos disponíveis	Não alterar a dose	

Tabela 14. Outcomes clínicos do uso de opióides em doentes com diminuição da função renal. Legenda: ↓ - diminuição; ↑ - aumento; ↑↑ - grande aumento; = - inalterado; ± - analisar de acordo com cada caso; M3G - morfina-3-glucoronídeo; M6G - morfina-6-glucoronídeo. Níveis de evidência - anexo 10.2. Traduzido e adaptado de Pergolizzi et al. (2008)², com permissão.

Opióide	Tempo de semivida	Concentração plasmática dos metabolitos	Comentário	Recomendações	Nível de evidência
Morfina	↑	↑↑	↑ M3G e M6G pode levar a depressão respiratória duradoura	↓ dose	Ila
Oxycodona	↑	↑	↓ depuração renal do composto e metabolitos		IIb
Hidromorfona	↑	↑↑	Acumulação dos metabolitos		
Fentanilo transdérmico	↑	↑	↓ da <i>clearance</i> nos idosos		
Buprenorfina transdérmica	=	=	Sem alterações clínicas relevantes	Ajustar ±	Ila
Metadona	↑	↑	Não avaliado extensamente em doentes com alterações da função renal. Usar com precaução.	↓ dose	IV

No contexto de dor oncológica foram definidos princípios gerais para a sua abordagem, alguns aplicáveis a outros tipos de dor (Tabela 15).⁸⁵

Tabela 15. Princípios gerais para a abordagem da dor oncológica.

• Evitar a demora • Tratar a dor de acordo com as necessidades específicas de cada doente • Prescrever doses extra para a dor irruptiva • Abordar outros problemas (físicos, psicológicos, espirituais e sociais) • Administrar pelo relógio (horário regular e não apenas aquando da dor), pela boca (via oral sempre que possível) e pela escada (escada analgésica da OMS)

As únicas recomendações internacionais disponíveis para o tratamento da dor crónica no doente idoso pertencem à *American Geriatric Society*, sendo as mais recentes de 2002 (Tabela 16).⁸⁶

Tabela 16. *Guidelines da American Geriatric Society para o tratamento da dor crónica no idoso.*

- Usar a via menos invasiva para medicação
- Optar por formulações de libertação prolongada sempre que possível
- Introduzir um fármaco de cada vez, em baixa dose, com titulação lenta
- Permitir intervalo suficientemente largo entre a introdução de novos fármacos para avaliação do efeito
- Monitorizar e ajustar o tratamento sempre que necessário para melhorar a eficácia e limitar os efeitos adversos
- Trocar de opióide, se necessário

Apesar de algumas revisões recentes proporem o uso de opióides e analgésicos de longa duração de ação no tratamento da dor crónica, não existem *guidelines* europeias nesse sentido e não há evidência científica concreta que suporte o seu uso em detrimento dos analgésicos de curta duração de ação. Todavia, deve-se optar pelos analgésicos de curta duração de ação para episódios de dor aguda.²

Atualmente tem-se vindo a adotar uma abordagem terapêutica multimodal, com associação de fármacos que atuam em diferentes vias para aliviar a dor; os objetivos são: diminuição da dose de opióides e efeitos adversos.⁵²

7.1. Dor Aguda

A dor aguda ligeira a moderada é habitualmente tratada com AINE's e/ou opióides fracos de curta duração de ação.⁸⁷⁻⁹⁰ Os opióides são eficazes no tratamento da dor aguda intensa na maioria dos doentes idosos⁹¹, apesar de existirem poucos estudos com este grupo etário⁹² (Tabela 17). Nos casos de dor aguda ligeira a moderada em que estão contraindicados os AINE's podem ser utilizados opióides.⁹³

Nenhum opióide é superior a outro no tratamento da dor aguda, mas alguns são mais indicados em determinados doentes (nível de evidência II – anexo 10.1.⁶).¹⁰⁰ A titulação dos opióides para a dor aguda intensa é melhor conseguida utilizando bólus intravenosos intermitentes, como no caso da analgesia controlada pelo doente, permitindo titulação mais rápida do efeito e evitando a incerteza quanto à absorção. Os opióides de formulação de libertação imediata devem ser utilizados nos casos de dor irruptiva, bem como nos casos de titulação de formulações de libertação prolongada. As últimas deverão ser desencorajadas no tratamento inicial da dor aguda dada a dificuldade de ajuste de dose num curto espaço de tempo e a necessidade de titulação.¹⁰⁰ As doses de todos os opióides, qualquer que seja a via de administração, deverão ser diminuídas no idoso.⁴⁴

Tabela 17. Opióides no tratamento da dor aguda no idoso.

Opióide	Fundamentação	Referências bibliográficas
Codeína	Comummente utilizada em contexto de dor aguda ligeira a moderada	94
Tramadol	Comummente utilizado em contexto de dor aguda ligeira a moderada	94
	Parece ser mais eficaz que a codeína, apresentando larga margem de segurança	95-97
	Eficaz no tratamento da dor aguda cirúrgica e não cirúrgica, diminuindo as necessidades de morfina no pós-operatório	96
	Proporciona aumento da vigília e atenção e associa-se a baixo risco de dependência, tolerância e depressão respiratória	95
	Está recomendado aumento dos intervalos entre as tomas em doentes com mais de 75 anos	44
	Estudos apontam para uma maior eficácia do tramadol quando em associação	94,97
Morfina	Eficaz no tratamento da dor aguda intensa pós-operatória, contudo o risco de ocorrência de depressão respiratória é superior ao do tramadol	98
Fentanilo	Comummente usado no tratamento da dor aguda pela escassez de metabolitos ativos e rápido início de ação	99

7.2. Dor Crónica

7.2.1. Dor Crónica Oncológica

O cancro tende a ser uma doença da velhice e, portanto, a dor crónica oncológica (DCO) é mais frequente nesta faixa etária⁵, estando presente em 60-90% dos casos¹⁰¹.

Todos os opióides são considerados eficazes na abordagem da dor oncológica, mas não estão disponíveis estudos específicos no doente idoso com cancro² (Tabela 18).

Dos dois opióides disponíveis em formulações transdérmicas – fentanilo e buprenorfina – o fentanilo é o mais investigado mas, de acordo com os estudos publicados, ambos parecem eficazes, com baixa toxicidade e bons perfis de tolerância para baixas doses.²

Tabela 18. Opióides no tratamento da dor crónica oncológica no idoso.

Opióide	Fundamentação	Referências bibliográficas
Codeína	Geralmente administrada em combinação com acetaminofeno ou aspirina. A utilização isoladamente tem sido estudada e pode associar-se a maior flexibilidade da dose. A dor crónica oncológica ligeira a moderada pode ser tratada eficazmente com uma formulação de libertação de 12horas	101
Tramadol	Um estudo realizado com duas formas galénicas, uma de libertação imediata e outra de libertação prolongada, verificou que este opióide é eficaz em qualquer uma das formulações no alívio da dor crónica oncológica no idoso	102
Morfina	Tem vindo a ser usada no tratamento da dor crónica oncológica desde há muitos anos pela sua eficácia clínica	2
	Um estudo desenvolvido no Canadá, demonstrou que doentes com mais de 75 anos precisavam de cerca de 27-71mg/dia menos de morfina parentérica que os doentes jovens	103
Hidromorfona e Oxicodona	Vários estudos demonstram a sua eficácia no tratamento da dor crónica oncológica. No entanto, não existem estudos específicos relativos à sua ação na população geriátrica	2
Fentanilo	Bem tolerado e eficaz no tratamento da dor crónica oncológica, com baixa incidência de efeitos adversos	2
	Um estudo desenvolvido na China avaliou o tratamento da dor crónica oncológica moderada a intensa em doentes com idades compreendidas entre os 65 e 90 anos com fentanilo transdérmico e concluiu que este foi eficaz, reduzindo a dor em mais de 97% dos doentes em estudo e melhorando a taxa de qualidade de vida de 25% para mais de 71%	104
Buprenorfina	Um estudo de vigilância pós-comercialização de buprenorfina transdérmica, que abrangeu doentes com idades média e mediana de 68 anos, mostrou que a buprenorfina fornece analgesia eficaz, sustentada e dose-dependente, sem ter sido desenvolvida tolerância clinicamente significativa. Após o término do estudo, 70% dos indivíduos continuaram a terapêutica	105

Em suma, os opióides são um dos pilares fundamentais do tratamento da DCO. A morfina é eficaz e tem sido usada desde há várias décadas, no entanto, atualmente existem fármacos com perfis de tolerância melhorados e em formulações que podem proporcionar cobertura analgésica mais suave e prolongada, como é o caso do fentanilo e buprenorfina transdérmicos.²

7.2.2. Dor Crónica Não Oncológica

A dor crónica não oncológica (DCNO) pode ser definida com aquela que resulta de qualquer patologia não neoplásica e que se mantém, de forma contínua ou recorrente, por 3 ou mais meses, e/ou persiste para além da cura aparente da lesão que lhe deu origem.⁵²

A DCNO inclui a dor musculoesquelética crónica, cefaleia crónica, enxaqueca, dor óssea; dor neuropática (como neuropatia diabética e neuralgia pós-herpética); dor visceral (como distensão de víscera oca ou dor em cólica); e dor crónica na anemia de células falciformes. O tratamento da DCNO procura a reabilitação e consequente melhoria da qualidade de vida, por oposição ao da DCO que dá maior ênfase ao controlo dos sintomas do que à função.^{52,106}

Tal como para a DCO, não existem estudos específicos relativos ao tratamento deste tipo de dor em idosos, contudo, os opióides têm apresentado eficácia no tratamento da DCNO devida a doenças típicas desta faixa etária.² Estudos apontam que a utilização de opióides na DCNO do idoso proporciona uma analgesia mais eficaz e prolongada que os analgésicos não opióides¹⁰⁷ (Tabela 19).

Tabela 19. Opióides no tratamento da dor crónica não oncológica no idoso.

Opióide	Fundamentação	Referências bibliográficas
Tramadol	Eficaz e seguro no tratamento da dor crónica não oncológica moderada a intensa	102
	É pouco provável o seu uso abusivo e as interações medicamentosas, verificando-se a ocorrência de reduzidos efeitos adversos	95,108
Morfina	Eficaz e segura no tratamento da dor crónica não oncológica, devendo ter-se em atenção as particularidades do idoso ao optar entre as diferentes formulações, doses e intervalos entre as tomas	2
Hidromorfona e Oxycodona	Eficazes no tratamento da dor crónica não oncológica, sem evidência de tolerância	2
Fentanilo	O fentanilo transdérmico apresenta-se como eficaz no tratamento da dor crónica não oncológica, com baixa incidência de efeitos adversos e sem ocorrência significativa de alterações cognitivas ou da função motora quando usado por longos períodos de tempo	2
Buprenorfina	Estudos realizados com buprenorfina transdérmica em doentes com dor crónica não oncológica demonstraram boa eficácia, sem evidência de tolerância, e possibilidade de controlo dos efeitos adversos com uma titulação cuidadosa	2

O uso de opióides no tratamento da DCNO é limitado pelo receio por parte do médico e/ou doente de ocorrência de efeitos adversos, nomeadamente instabilidade ou vertigem.² Doentes idosos a tomar opióides têm risco duas vezes maior para a ocorrência de fraturas¹⁰⁹, sendo maior com a toma de opióides fracos ou intermédios¹¹⁰.

Contudo, tem-se tornado cada vez mais evidente que os opióides são eficazes no tratamento da DCNO (nível de evidência Ib ou IIb – anexo 10.2.²), nomeadamente quando administrados por via oral e formulação de libertação prolongada ou dispositivo transdérmico.^{2,52}

8. Discussão e Conclusão

A dor é reconhecida por entidades nacionais⁷ e internacionais² como um sintoma universal e de grande relevo e com influência na qualidade de vida dos indivíduos. Apresenta elevada prevalência na população e, em particular, no doente idoso. O seu controlo inadequado conduz a alterações do estado de saúde aos mais diversos níveis (perturbações do sono e depressivas, malnutrição, aumento do consumo de álcool, aumento do risco de suicídio, entre outras). Apesar disso, pela análise de várias publicações, verifica-se a existência de um inadequado tratamento da dor, em parte relacionado com a baixa utilização de opióides ou o seu uso desajustado.

Os opióides representam uma das pedras angulares na abordagem terapêutica da dor de intensidade moderada a intensa de qualquer tipo (aguda, crónica de causa oncológica ou não oncológica). O reconhecimento dos opióides como fundamentais ao correto tratamento da dor tem vindo a ser cada vez mais aceite pela comunidade médica, no entanto, são ainda muitas as barreiras ao tratamento da dor relacionadas com o uso de opióides. Estas barreiras não são apenas relativas aos profissionais de saúde, mas são também relativas ao doente, familiar/cuidador e sistema/regime de prescrição. Como pudemos ver, ainda podemos encontrar muita opioidofobia que contribui para uma menor qualidade de vida do doente idoso e aumento dos gastos de saúde.

O envelhecimento acrescenta uma maior necessidade de individualização dos cuidados médicos prestados que aquele que nos é exigido perante um doente jovem. Verifica-se um declínio fisiológico das funções orgânicas, salientando-se as alterações ao nível do SNC, hepático e renal, que têm repercussões na ação e metabolismo dos opióides, bem como alterações ao nível da fisiopatologia normal da dor. Assim, torna-se imperativo um maior cuidado no momento da sua prescrição, acrescentando-se ainda a necessidade de atender ao fenómeno de polimedicação do idoso que exige a integração dos diferentes fármacos num contexto de possível ocorrência de interações medicamentosas e aumento de efeitos adversos.

Contudo, o tratamento da dor do idoso deve seguir a escada analgésica da OMS¹⁰ como o de qualquer outro doente. Os estudos são unânimes ao apontar os opióides como uma opção válida e segura a ponderar no tratamento da dor moderada a intensa no idoso.

Observa-se que alguns opióides mais antigos, como a morfina, apesar de se manterem como escolhas eficazes e a considerar na abordagem terapêutica da dor no doente idoso, têm sido suplantadas por fármacos mais recentes e formulações que se enquadram mais nas particularidades desta faixa etária, como é o caso da buprenorfina transdérmica. Estes medicamentos apresentam um perfil metabólico e de efeitos adversos mais favorável e que se

adaptam melhor às necessidades do idoso, existindo menor probabilidade de interações medicamentosas e efeitos indesejados, como a depressão respiratória.

Da análise do estado da arte relativo à temática desta Tese de Mestrado, é possível concluir que, apesar de todos os condicionalismos próprios do envelhecimento, é seguro utilizar opióides no tratamento da dor aguda e crónica no doente idoso, desde que sejam tidas em atenção as particularidades farmacocinéticas e farmacodinâmicas, as características do envelhecimento e ponderada a variabilidade individual. É necessário intervir ao nível dos diferentes intervenientes desta relação terapêutica no sentido de desmistificar e pôr término aos estigmas que ainda existem quanto aos opióides, para que os doentes não fiquem privados das vantagens terapêuticas destes fármacos que podem contribuir para a melhoria da qualidade de vida do doente idoso com dor. Por conseguinte, a combinação opióide idoso deve ser respeitada, mas não abolida.

9. Bibliografia

1. Instituto Nacional de Estatística (2011) Censos 2011. Online: http://censos.ine.pt/xportal/xmain?xpid=CENSOS&xpgid=censos2011_apresentacao. Consultado: 24/03/2012.
2. Pergolizzi J, Böger RH, Budd K, Dahan A, Erdine S, Hans G, Kress HG, Langford R, Likar R, Raffa RB, Sacerdote P (2008) Opioids and the Management of Chronic Severe Pain in the Elderly: Consensus Statement of an International Expert Panel with Focus on the Six Clinically Most Often Used World Health Organization step III Opioids (Buprenorphine, Fentanyl, Hydromorphone, Methadone, Morphine, Oxycodone). *Pain Pract* 8(4):287-313.
3. Arnstein P (2010) Balancing Analgesic Efficacy with Safety Concerns in the Older Patient. *Pain Manag Nurs* 11(2):S11-22.
4. Soares MA (2009) O Medicamento e o Doente Geriátrico. Porto Salvo: Mepha.
5. Wilder-Smith OHG (2005) Opioid use in the elderly. *Eur J Pain* 9(2):137-40.
6. Macintyre PE, Scott DA, Schug SA, Visser EJ, Walker SM (2010) Acute Pain Management: Scientific Evidence. Melbourne: ANZCA & FPM. 3rd edition.
7. Direção Geral de Saúde (2003) Circular Normativa n.º 09/DGCG: A Dor como 5º sinal vital. Registo sistemático da intensidade da dor.
8. Robinson CL (2007) Relieving pain in the elderly. *Health Prog* 88(1):48-53.
9. Auret K, Schug SA (2005) Underutilization of Opioids in Elderly Patients with Chronic Pain - Approaches to Correcting the Problem. *Drugs Aging* 22(8):641-54.
10. Zeppetella G (2011) The WHO analgesic ladder: 25 years on. *Br J Nurs* 20(17):S4-6.
11. Instituto Nacional de Estatística (2012) Estatísticas territoriais. Online: http://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_unid_territorial&menuBOUI=13707095&contexto=ut&selTab=tab3. Consultado: 22/03/2012.
12. Beaulieu P, Lussier D, Porreca F, Dickenson A (2010) Pharmacology of Pain. Seattle: IASP Press.
13. Smith H, Bruckenthal P (2010) Implications of Opioid Analgesia for Medically Complicated Patients. *Drugs Aging* 27(5):417-33.

14. Lussier D, Pickering G (2010) Pharmacological Considerations in Older Patients. In: Pharmacology of Pain (Beaulieu P, Lussier D, Porreca F, Dickenson A, ed), pp547-65. Seattle: IASP Press.
15. Davis MP, Srivastava M (2003) Demographics, Assessment and Management of Pain in the Elderly. *Drugs Aging* 20(1):23-57.
16. International Association for the Study of Pain (2011) IASP Taxonomy. Online: <http://www.iasp-pain.org/Content/NavigationMenu/GeneralResourceLinks/PainDefinitions/default.html>. Consultado: 01/04/2012.
17. Ayad AE, Ghaly N, Ragab R, Majeed S, Nassar H, Al Jalabi A, Al Shoaibi A, El Noor S, Salti A, Costandi J, Zeidan AZ, Schug SA (2011) Expert Panel Consensus Recommendations for the Pharmacological Treatment of Acute Pain in the Middle East Region. *J Int Med Res* 39:1123-41.
18. Savoia G, Gravino E, Loreto M, Erman A (2005) Analgesia in PACU: Indications, Monitoring, Complications. *Curr Drug Targets* 6:755-65.
19. Sullivan AG (2010) Pain Management. Online: <http://projects.hsl.wisc.edu/GME/PainManagement/session2.2.html>. Consultado: 24/11/2011.
20. Marchand S (2010) Applied Pain Neurophysiology. In: Pharmacology of Pain (Beaulieu P, Lussier D, Porreca F, Dickenson A, ed), pp3-26. Seattle: IASP Press.
21. Davis MP, Shaiova LA, Angst MS (2007) When opioids cause pain. *J Clin Oncol* 25:4497-8.
22. Simonnet G, Rivat C (2003) Opioid-induced hyperalgesia: abnormal or normal pain? *Neuro Report* 14:1-7.
23. Melzack R, Wall PD (1965) Pain mechanisms: a new theory. *Science* 150:971-9.
24. Apkarian AV, Bushnell MC, Treede RD, Zubieta JK (2005) Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur J Pain* 9:463-84.
25. Cole LJ, Farrell MJ, Gibson SJ, Egan GF (2010) Age-related differences in pain sensitivity and regional brain activity evoked by noxious pressure. *Neurobiol Aging* 31:494-503.
26. McMahon SB, Bevan S (2005) Inflammatory mediators and modulators of pain. In: Wall and Melzack's Textbook of Pain (McMahon S, Koltzenburg M, ed). USA: Churchill Livingstone. 5th edition.

27. Gibson SJ (2003) Pain and aging: the pain experience over the adult life span. In: Proceedings of the 10th World Congress on Pain. Progress in Pain Research and Management (Dostrovsky JO, Carr DB, Koltzenburg M, ed), pp. 767-90. Seattle: IASP Press.
28. Gibson SJ (2006) Older people's pain. Pain: Clinical Updates (IASP) 14:3.
29. Pickering G (2005) Age differences in clinical pain states. In: Pain in Older Persons. Progress in Pain Research and Management (Gibson SJ, Weiner DK, ed). Seattle: IASP Press.
30. Edwards RR, Fillingim RB, Ness TJ (2003) Age-related differences in endogenous pain modulation: a comparison of diffuse noxious inhibitory controls in healthy older and younger adults. Pain 101:155-65.
31. Larivière M, Goffaux P, Marchand S, Julien N (2007) Changes in pain perception and descending inhibitory controls starts at middle age in healthy adults. Clin J Pain 23:506-10.
32. Karani R, Meier DE (2004) Systemic pharmacologic postoperative pain management in the geriatric orthopaedic patient. Clin Orthop Relat Res 425:26-34.
33. Castro-Lopes J, Saramago P, Romão J, Paiva MLM (2010) Pain Proposal: A Dor Crónica em Portugal.
34. Langford RM (2006) Pain management today - what have we learned? Clin Rheumatol 25(Suppl 1):S2-8.
35. Herr K, Titler M (2009) Acute pain assessment and pharmacological management practices for the older adult with a hip fracture: Review of ED trends. J Emerg Nurs 35(4):312-20.
36. Royal College of Physicians, British Geriatrics Society and British Pain Society (2007) The assessment of pain in older people: national guidelines. Concise guidance to good practice series.
37. Stolee P, Hillier LM, Esbaugh J, Bol N, McKellar L, Gauthier N (2005) Instruments for the assessment of pain in older persons with cognitive impairment. J Am Geriatr Soc 53:319-26.
38. Lorenzet IC, Santos FC, Souza PMR, Gambarro RC, Coelho S, Cendoroglo MS (2011) Avaliação da dor em idosos com demência: tradução e adaptação transcultural do instrumento PACSLAC para a língua portuguesa. RBM 68:4.
39. Direção Geral de Saúde (2010) Circular Normativa n.º: 015/2010: Orientações técnicas sobre o controlo da dor crónica na pessoa idosa.

40. Herr KA, Spratt K, Mobily PR, Richardson G (2004) Pain Intensity Assessment in Older Adults - Use of Experimental Pain to Compare Psychometric Properties and Usability of Selected Pain Scales With Younger Adults. *Clin J Pain* 20:207-19.
41. Won AB, Lapane KL, Vallow S, Schein J, Morris JN, Lipsitz LA (2004) Persistent nonmalignant pain and analgesic prescribing patterns in elderly nursing home residents. *J Am Geriatr Soc* 52(6):867-74.
42. Morrison RS, Magaziner J, McLaughlin MA, Orosz G, Silberzweig SB, Koval KJ, Siu AL (2003) The impact of post-operative pain on outcomes following hip fracture. *Pain* 103(3):303-11.
43. Strassels SA, Blough DK, Hazlet TK, Veenstra DL, Sullivan SD (2006) Pain, demographics, and clinical characteristics in persons who received hospice care in the United States. *J Pain Symptom Manage* 32(6):519-31.
44. Aubrun F (2005) Management of Postoperative Analgesia in Elderly Patients. *Reg Anesth Pain Med* 30(4):363-79.
45. Trescot AM, Datta S, Lee M, Hansen H (2008) Opioid Pharmacology. *Pain Physician Opioid Special* (11):S133-53.
46. Marvizon JC, Ma YY, Charles AC, Waldwyn W, Evans CJ (2010) Pharmacology of the Opioid System. In: *Pharmacology of Pain* (Beaulieu P, Lussier D, Porreca F, Dickenson A, ed), pp87-110. Seattle: IASP Press.
47. Krenzischek DA, Dunwoody CJ, Polomano RC, Rathmell JP (2008) Pharmacotherapy for Acute Pain: Implications for Practice. *J Perianesth Nurs* 23(1A):S28-42.
48. Busch-Dienstfertig M, Stein C (2010) Opioid receptors and opioid peptide-producing leukocytes in inflammatory pain – Basic and therapeutic aspects. *Brain Behav Immun* 24(5):683-94.
49. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK (2003) *Pharmacology*. New York: Churchill Livingstone.
50. Wollemann M, Benyhe S (2004) Non-opioid actions of opioid peptides. *Life Sci* 75:257-70.
51. Ginsburg M, Silver S, Berman H (2009) Prescribing Opioids to Older Adults: Choosing Opioids for Use in Older Adults. *Geriatr Aging* 12(1):48-52.

52. Direção Geral de Saúde (2008) Circular Informativa n.º: 09/DSCS/DPCD/DSQC: Utilização dos medicamentos opióides fortes na dor crónica não oncológica.
53. Bajaj S, Whiteman A, Brandner B (2011) Transdermal Drug Delivery in Pain Management. *Anaesth Crit Care & Pain* 11(2):39-43.
54. Durand C, Alhammad A, Willett KC (2012) Practical Considerations for Optimal Transdermal Drug Delivery. *Am J Health Syst Pharm* 69(2):116-24.
55. American Geriatric Society (2009) AGS Panel on Pharmacological Management of persistent pain in older persons. *J Am Geriatr Soc* 57:1331-46.
56. Motov SM (2010) Dosing Opioids for Optimal Acute Pain Management. Online: <http://www.medscape.com/viewarticle/720539>. Consultado: 23/03/2012.
57. Gloth FM (2001) Pain management in older adults: prevention and treatment. *J Am Geriatr Soc* 49:188-99.
58. INFARMED (2012) Infomed - Base de dados de medicamentos. Online: <http://www.infarmed.pt/infomed/inicio.php>. Consultado: 28/05/2012.
59. Aubrun F, Marmion F (2007) The elderly patient and postoperative pain treatment. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 21(1):109-27.
60. Urban D, Cherny N, Catane R (2010) The management of cancer pain in the elderly. *Crit Rev Oncol Hematol* 73:176-83.
61. Smith MT (2000) Neuroexcitatory effects of morphine and hydromorphone: evidence implicating the 3-glucuronide metabolites. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 27(7):524-8.
62. Wright AW, Mather LE, Smith MT. Hydromorphone-3-glucuronide: a more potent neuro-excitant than its structural analogue, morphine-3-glucuronide. *Life Sci* 69(4):409-20.
63. Murray A, Hagen NA (2005) Hydromorphone. *J Pain Symptom Manage* 29(5 Suppl):S57-66.
64. Holdsworth MT, Forman WB, Killilea TA, Nystrom KM, Paul R, Brand SC, Reynolds R (1994) Transdermal fentanyl disposition in elderly subjects. *Gerontology* 40:32-7.
65. Thompson JP, Bower S, Liddle AM, Rowbotham DW (1998) Perioperative pharmacokinetics of transdermal fentanyl in elderly and young adult patients. *Br J Anaesth* 81:152-4.
66. Johnson RE, Fudala PJ, Payne R (2005) Buprenorphine: considerations for pain management. *J Pain Symptom Manage* 29(3):297-326.

67. Yassen A, Olofsen E, Romberg R, Sarton E, Danhof M, Dahan A (2006) Mechanism-based pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the antinociceptive effect of buprenorphine in healthy volunteers. *Anesthesiology* 104(6):1232-42.
68. Pergolizzi J, Aloisi AM, Dahan A, Filitz J, Langford R, Likar R, Mercandante S, Morlion B, Raffa RB, Sabatowski R, Sacerdote P, Torres LM, Weinbroum AA (2010) Current Knowledge of Buprenorphine and Its Unique Pharmacological Profile. *Pain Pract* 10(5):428-50.
69. Kress HG (2009) Clinical update on the pharmacology, efficacy and safety of transdermal buprenorphine. *Eur J Pain* 13(3):219-30.
70. van Dorp E, Yassen A, Sarton E, Romberg R, Olofsen E, Teppema L, Danhof M, Dahan A (2006) Naloxone Reversal of Buprenorphine-induced Respiratory Depression. *Anesthesiology* 105:51-7.
71. Likar R, Vadlau EM, Breschan C, Kager I, Korak-Leiter M, Ziervogel G (2008) Comparable analgesic efficacy of transdermal buprenorphine in patients over and under 65 years of age. *Clin J Pain* 24(6):536-43.
72. Nielsen CK, Ross FB, Lotfipour S, Saini KS, Edwards SR, Smith MT (2007) Oxycodone and morphine have distinctly different pharmacological profiles: radioligand binding and behavioural studies in two rat models of neuropathic pain. *Pain* 132(3):289-300.
73. Staahl C, Christrup LL, Andersen SD, Arendt-Nielsen L, Drewes AM (2006) A comparative study of oxycodone and morphine in a multi-modal, tissue-differentiated experimental pain model. *Pain* 123(1-2):28-36.
74. Lalovic B, Kharasch E, Hoffer C, Risler L, Liu-Chen LY, Shen DD (2006) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral oxycodone in healthy human subjects: role of circulating active metabolites. *Clin Pharmacol Ther* 79(5):461-79.
75. Riley J, Eisenberg E, Müller-Schwefe G, Drewes AM, Arendt-Nielsen L (2008) Oxycodone: a review of its use in the management of pain. *Curr Med Res Opin* 24(1):175-92.
76. Liukas A, Kuusniemi K, Aantaa R, Virolainen P, Neuvonen M, Neuvonen PJ, Olkkola KT (2008) Plasma concentrations of oral oxycodone are greatly increased in the elderly. *Clin Pharmacol Ther* 84(4):462-7.
77. Gloth FM (1996) Concerns with Chronic Analgesic Therapy in Elderly Patients. *Am J Med* 101(Suppl 1A):19S-24S.
78. Lötsch J (2005) Opioid Metabolites. *J Pain Symptom Manage* 29(5S):S10-24.

79. Stamer UM, Lehnen K, Höthker F, Bayerer B, Wolf S, Hoeft A, Stuber F (2003) Impact of CYP2D6 genotype on postoperative tramadol analgesia. *Pain* 105(1-2):231-8.
80. Kirchheiner J, Keulen JT, Bauer S, Roots I, Brockmöller J (2008) Effects of the CYP2D6 gene duplication on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of tramadol. *J Clin Psychopharmacol* 28(1):78-83.
81. Warren PM, Taylor JH, Nicholson KE, Wraith PK, Drummond GB (2000) Influence of tramadol on the ventilatory response to hypoxia in humans. *Br J Anaesth* 85(2):211-6.
82. Barnung SK, Treschow M, Borgbjerg FM (1997) Respiratory depression following oral tramadol in a patient with impaired renal function. *Pain* 71(1):111-2.
83. Dahan A, Yassen A, Bijl H, Romberg R, Sarton E, Teppema L, Olofsen E, Danhof M (2005) Comparison of the respiratory effects of intravenous buprenorphine and fentanyl in humans and rats. *Br J Anaesth* 94(6):825-34.
84. Katz B, Helme RD (2003) Pain in old age. In: Brocklehurst's textbook of geriatric medicine and gerontology (Tallis RC, Fillit HM, ed), pp1391-406. London: Churchill Livingstone. 6th edition.
85. Núcleo de Cuidados Paliativos da Associação Portuguesa de Médicos de Clínica Geral (2007) Recomendações para o tratamento farmacológico da dor. *Rev Port Clin Geral* 23:457-64.
86. American Geriatrics Society (2002) The management of persistent pain in older persons. *J Am Geriatr Soc* 50(Suppl):5205-24.
87. Burton AW (2003) Acute, Chronic, and Cancer Pain. In: *Methods in Molecular Medicine* (Pan ZZ, ed). Totowa: Humana Press.
88. Dolin SJ, Cashman JN, Bland JM (2002) Effectiveness of acute postoperative pain management. 1: Evidence from published data. *Br J Anaesth* 89:409-23.
89. Royal College of Anaesthetists (2000) Raising the Standards: Guidelines for Acute Pain Services.
90. Royal College of Anaesthetists & The Pain Society (2003) Pain Management Services. Good Practice.
91. Gordon DB (1999) Pain Management in the Elderly. *J Perianesth Nurs* 14(6):367-72.
92. Prowse M (2006) Postoperative pain in older people: a review of the literature. *J Clin Nurs* 16:84-97.

93. Institute for Clinical Systems Improvement (2006) Assessment and Management of Acute Pain. Online: http://www.icsi.org/pain_acute/pain__acute__assessment_and_management_of__3.html. Consultado: 02/06/2012.
94. Moore ND (2009) In search of an ideal analgesic for common acute pain. *Acute Pain* 11:129-37.
95. Freye E, Levy JV (2006) The effects of tramadol on pain relief, fast EEG-power spectrum and cognitive function in elderly patients with chronic osteoarthritis (OA). *Acute Pain* 8:55-61.
96. Budd K (1999) The role of tramadol in acute pain management. *Acute Pain* 2(4):189-96.
97. Spacek A, Goraj E, Neiger FX, Jarosz J, Kress HG (2003) Superior postoperative analgesic efficacy of a continuous infusion of tramadol and dipyrone (metamizol) versus tramadol alone. *Acute Pain* 5:3-9.
98. Wiebalck A, Tryba M, Hoell T, Strumpf M, Kulka P, Zenz M (2000) Efficacy and safety of tramadol and morphine in patients with extremely severe postoperative pain. *Acute Pain* 3(3):1-7.
99. Peng PW, Sandler AN (1999) A review of the use of fentanyl analgesia in the management of acute pain in adults. *Anesthesiology* 90(2):576-99.
100. Schug SA, Macintyre P, Power I, Scott D, Visser E, Walker S (2005) The scientific evidence in acute pain management. *Acute Pain* 7:161-5.
101. Dhaliwal HS, Sloan P, Arkinstall WW, Thirlwell MP, Babul N, Harsanyi Z, Darke AC (1995) Randomized Evaluation of Controlled-Release Codeine and Placebo in Chronic Cancer Pain. *J Pain Symptom Manage* 10(8):612-23.
102. Likar R, Wittels M, Molnar M, Kager I, Ziervogel G, Sittl R (2006) Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of tramadol IR and SR in elderly patients: A prospective, age-group-controlled study. *Clin Ther* 28(12):2022-39.
103. Vigano A, Bruera E, Suarez-Almazor ME (1998) Age, pain intensity and opioid dose in patients with advanced cancer. *Cancer* 83(6):1244-50.
104. Yu SY, Sun Y, Zhang HC, Wu YL, Qin SK, Xie GR, Liu SJ, Sui G (2003) Transdermal fentanyl for the management of cancer pain: a survey of 1,664 elderly patients. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 83(22):1931-5.
105. Griessinger N, Sittl R, Likar R (2005) Transdermal buprenorphine in clinical practice - a post-marketing surveillance study in 13179 patients. *Curr Med Res Opin* 21(8):1147-56.

106. Kumar N (2007) WHO Normative Guidelines on Pain Management.
107. Corsinovi L, Martinelli E, Fonte G, Astengo M, Sona A, Gatti A, Massaia M, Bo M, Zanolchi M, Michelis G, Isaia G, Molaschi M (2009) Efficacy of oxycodone/acetaminophen and codeine/acetaminophen vs. conventional therapy in elderly women with persistent, moderate to severe osteoarthritis-related pain. *Arch Gerontol Geriatr* 49:378-82.
108. Mullican WS, Lacy JR (2001) Tramadol/Acetaminophen Combination Tablets and Codeine/Acetaminophen Combination Capsules for the Management of Chronic Pain: A Comparative Trial. *Clin Ther* 23(9):1429-45.
109. Saunders KW, Dunn KM, Merrill JO, Sullivan M, Weisner C, Braden JB, Psaty BM, Korff MV (2010) Relationship of Opioid Use and Dosage Levels to Fractures in Older Chronic Pain Patients. *J Gen Intern Med* 25(4):310-5.
110. Buckeridge D, Huang A, Hanley J, Kelome A, Reidel K, Verma A, Winslade N, Tamblyn R (2010) Risk of Injury Associated with Opioid Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 58:1664-70.

10. Anexos

10.1. Níveis de evidência de Macintyre PE, Scott DA, Schug SA, Visser EJ, Walker SM (2010) Acute Pain Management: Scientific Evidence. Melbourne: ANZCA & FPM. 3rd edition.

Levels of evidence	
I	Evidence obtained from a systematic review of all relevant randomised controlled trials.
II	Evidence obtained from at least one properly designed randomised controlled trial.
III-1	Evidence obtained from well-designed pseudo-randomised controlled trials (alternate allocation or some other method).
III-2	Evidence obtained from comparative studies with concurrent controls and allocation not randomised (cohort studies), case-controlled studies or interrupted time series with a control group.
III-3	Evidence obtained from comparative studies with historical control, 2 or more single-arm studies, or interrupted time series without a parallel control group.
IV	Evidence obtained from case series, either post-test or pre-test and post-test.
Clinical practice points: Recommended best practice based on clinical experience and expert opinion.	

10.2. Níveis de evidência de Pergolizzi J, Böger RH, Budd K, Dahan A, Erdine S, Hans G, Kress HG, Langford R, Likar R, Raffa RB, Sacerdote P (2008) Opioids and the Management of Chronic Severe Pain in the Eldery: Consensus Statement of an International Expert Panel with Focus on the Six Clinically Most Often Used World Health Organization step III Opioids (Buprenorphine, Fentanyl, Hydromorphone, Methadone, Morphine, Oxycodone). Pain Pract 8(4):287-313.

Rating Scales Used to Assess Strength of Evidence	
I	Large, randomized, controlled trial. At least 100 patients per group.
II	Systematic review.
III	Small, randomized controlled trial. Fewer than 100 patients per group.
IV	Non-randomized controlled trial or case report.
V	Expert opinion.
Level of Evidence	
Ia	Evidence obtained from meta-analysis of randomized controlled trials.
Ib	Evidence obtained from at least 1 randomized controlled trial or SmPC (Summary of Product Characteristics) of respective product
IIa	Evidence obtained from at least 1 well-designed controlled study without randomization.
IIb	Evidence obtained from at least 1 other type of well-designed quasi-experimental study.
III	Evidence obtained from well-designed non-experimental descriptive studies, such as comparative studies, correlation studies and case studies.
IV	Evidence obtained from expert committee reports or opinions or clinical experience of respected authorities