

O uso da Buprenorfina Sublingual (TEMGESIC) no Alívio da Dor em Pacientes com Câncer. Um Estudo em 32 Doentes

HAROLDO GODIM JUAÇABA
Instituto do Câncer do Ceará (I.C.C.) — Fortaleza, CE

Resumo

Um estudo no controle da dor em doentes com câncer, através da Buprenorfina sublingual (Temgesic), foi realizado em 32 pacientes.

Foram discutidos os problemas na avaliação e na exata mensuração da dor, tendo sido usadas três escalas para julgar a sua intensidade.

Entre os parafeitos da droga, os mais comuns foram: náuseas em 12,5%, vômitos em 21,8%, tonturas em 6,2% e sonolência em 15,6%. Dos 7 pacientes que apresentaram vômitos, 4 eram portadores de câncer gástrico ou de metástases hepáticas e tinham aquele sintoma antes de iniciar o tratamento com o Temgesic. A sonolência foi mais freqüente em pacientes idosos, acima de 70 anos, os quais conseguiram diminuição daquele sintoma após reduzirem a dose de 20 microgramas de 12/12 horas para 10 microgramas em intervalos de 6/6 horas.

O efeito analgésico foi maior nos idosos; foi excelente nas metástases ósseas, muito bom nos tumores pélvicos e pouco satisfatório nos portadores de câncer gástrico.

A aplicação sublingual, comparada com os analgésicos anteriormente aplicados por via parenteral, mereceu maior aprovação dos doentes.

Unitermos: buprenorfina; dor no câncer

Introdução

A dor tem sido uma companheira freqüente e muitas vezes constante em 60 a 80% dos doentes de câncer⁹ e cerca de 25% desses pacientes morrem sem ter conseguido alívio, mesmo pequeno, de suas dores⁸.

Os progressos na avaliação e no diagnóstico da dor crônica não acompanharam as teorias sobre o fenômeno nem tampouco as modalidades terapêuticas; a filiação da dor a um evento fisiológico-sensorial exclusivo ou ao resultado de um processo psicológico tem, segundo os psiquiatras, evitado valorizar outras relevantes informações. Essa abordagem motivou a proposição de um Sistema de Avaliação Multiaxial da Dor que integraria os achados médicos, psicossociais e comportamentais³². Um novo termo — "Nocicepção" — foi criado pela Associação Internacional para o Estudo da Dor "para significar" a percepção da dor e a sua graduação para o indivíduo²³.

A busca de novas drogas e de novos métodos para combater a dor tem sido beneficiada pelo melhor conhecimento das rotas neuranatômicas e da função de

modular a atividade dos caminhos ascendentes somáticos. A própria introdução da injeção de opiáceos nos espaços epidural e subaracnóide resultou do conhecimento da existência dos receptores daquele produto, localizados em maior quantidade na substância gelatinosa do corno medular dorsal²⁴. Essa nova técnica tem mostrado ser efetiva^{6,7,18,25,30,34} e tem ganho terreno sobre as operações neuroablativas e sobre as estimulações elétricas transcutâneas dos nervos³¹.

A importância do fenômeno e a variedade de termos aplicados a situações de dor têm motivado a busca de correspondência de significação do seu grau de intensidade entre algumas línguas²⁸; da mesma forma, o reconhecimento da dor e do seu alívio em recém-natos não é fácil e a similaridade básica do fenômeno, em animais, tem servido para uma melhor avaliação de sua intensidade e da aplicação correta da medicação²⁰.

A necessidade do conhecimento apropriado das drogas analgésicas e narcóticas tem sido enfatizada e mesmo regulamentada por Associações Médicas, visando prover um melhor atendimento aos pacientes com dor crônica¹⁵.

Material e métodos

A Buprenorfina é um derivado de tebaína, apresentado sob a forma de um pó branco, levemente ácido e parcialmente solúvel em água. Ela tem uma potência analgésica 30 vezes maior que a morfina e é comercializada sob a forma de comprimidos sublinguais com o nome de *Temgesic*⁵ e em injeções para uso intramuscular ou venoso com o nome de *Buprenex*⁴. O *Temgesic* contém 200 microgramas, tem absorção rápida e seus efeitos são notados a partir de 10 minutos; uma série de publicações tem apresentado a sua ação e paraefeitos^{2,10,11,12,14,27,29}. O *Buprenex* contém 0,324mg/ml e é a única forma de Buprenorfina em uso atualmente nos Estados Unidos; ela está sendo anunciada em Revistas Médicas como um "analgésico de duração maior do que a da morfina e a da meperidina"³.

O efeito analgésico médio da buprenorfina é de 2,8 horas, estendendo-se a 7,2 horas. Os riscos de dependência e os paraefeitos são menores dos que os da morfina⁵. O exato mecanismo da sua ação analgésica parece ser resultante da grande afinidade de conjugação com os opiáceos do sistema nervoso central, a endorfina e a dinorfina, dois dos mais potentes inibidores da nocicepção; a buprenorfina, como opiáceo exógeno, em dose apropriada, produziria a supressão da atividade transmissora nos neurônios do sistema ner-

voso central através de mecanismo semelhante ao dos opiáceos endógenos²³. A ação dos opiáceos exógenos no comportamento dos doentes tem tido interpretação diferente quanto a sua origem: se da ação própria do remédio ou se secundária aos seus efeitos analgésicos²⁷.

A buprenorfina é eliminada pelo fígado e o seu efeito é revertido parcialmente pelo naloxone (Narcan).

Todos os 32 pacientes foram atendidos inicialmente no ambulatório, não tendo havido critério de escolha. A queixa de dor era essencial para a admissão no estudo, assim como a insatisfação com os analgésicos que vinham tomando, uma vez que não era comparativo o protocolo estabelecido. Foram excluídos os portadores de insuficiência hepática, renal, respiratória e cardíaca graves, assim como os caquéticos. O apoio familiar para observar a administração correta do remédio e para anotar os seus efeitos era essencial; houve também a participação ativa de assistente sociais.

Um questionário sobre a medicação analgésica que vinha sendo tomada anteriormente e os seus efeitos era preenchido, tentando-se avaliar também o limiar da dor de cada paciente.

O período de 2 semanas ficou estabelecido como prazo mínimo necessário para a avaliação dos resultados e dos paraefeitos do *Temgesic*. Não houve concomitância de outro tratamento, cirúrgico, químico ou de irradiação: todos os pacientes já tinham feito um ou

Figura 1 — Parte da ficha de anotações

		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Escola I	Antes do Temgesic	<input type="checkbox"/>	{ 0 = Nenhuma dor 10 = Dor insuportável										
	Após o Temgesic	<input type="checkbox"/>											

Escola II — (Dor antes do Temgesic)

01 02 03 04 05 06

1. Ausência da dor
2. Dor presente mas facilmente ignorada
3. Dor que não pode ser ignorada mas não interfere com as atividades normais
4. Dor que interfere com a concentração
5. Dor que interfere com as atividades normais, mas o doente exerce os cuidados básicos (alimentação e higiene)
6. Dor que interfere com todas as atividades

Escola III — (Dor antes do Temgesic)

01 02 03 04

1. Sem dor
2. Alguma dor
3. Dor considerável
4. Dor insuportável

mais daqueles tratamentos e tinham doença avançada.

Foram adotadas 3 escalas de medição da intensidade da dor, do trabalho de Jensen¹⁶. A Figura 1 mostra aquelas escalas e os seus parâmetros.

Foi instituído o regime de 1 comprimido de Temgesic com 20 microgramas, de 12/12 horas, nos dois ou três primeiros dias, aumentando-se para 1 comprimido de 8/8 horas se a analgesia fosse insuficiente; em alguns casos em que a sonolência se manifestava, a dose de 1/2 comprimido de 6/6 ou de 4/4 horas provou ser efetiva especialmente em pacientes idosos.

A medicação era suprida para 7 dias e uma nova avaliação feita; os parafeitos anotados e o regime, modificado ou mantido, de acordo com o resultado da resposta à dor.

Nenhum paciente desistiu da medicação por algum parafeito ou por sua completa ineficácia; alguns tiveram sua doença em progresso rápido e não completaram os 14 dias necessários para avaliação e por essa razão não foram incluídos no estudo.

O sexo, a faixa etária e a relação das patologias com os respectivos parafeitos estão listados nos Quadros I e II. A graduação da dor nas diversas patologias e o resultado analgésico com o Temgesic são apresentados no Quadro III.

Resultados e comentários

Uma das preocupações com o trabalho foi a assertiva em artigo sobre os "Princípios e Práticas das Dro-

gas Analgésicas no Tratamento da Dor no Câncer" de que a Buprenorfina poderia provocar depressão respiratória e que o naloxone tinha somente uma ação reversiva parcial sobre a droga¹⁴; entretanto, um estudo prospectivo sobre a Buprenorfina sublingual (Temgesic) em pacientes idosos não referiu aquela complicação e os efeitos colaterais mais comuns foram: náuseas (15,7%), vômitos (9,8%) e tonturas (5,9%)²². Em outro trabalho empregando a forma parenteral (Buprenex) não houve nenhum caso de depressão respiratória³³, como também em todos os trabalhos citados anteriormente. O naloxone tem demonstrado uma ação paradoxal: quando aplicado conjuntamente com narcóticos, em dose apropriada, não diminui a sua ação analgésica e tem tornado menor o risco de dependência. Esse

Quadro I — Distribuição dos casos segundo faixas etárias

Idade (em anos)	Nº de casos
20-29	2
30-39	2
40-49	8
50-59	1
60-69	12
70-79	5
80 +	2
Total	32

Quadro II — Patologia e parafeitos

Diagnóstico/localização	Total de casos	Parafeitos			
		Náuseas sem vômitos	Vômitos	Tonturas	Sonolência
Mama com metástase óssea	7	1	—	—	2
Mama com metástase hepática	1	—	—	—	—
Mama com recidiva no plastrão	1	—	—	—	—
Colo uterino	3	—	—	1	1
Endométrio	1	—	—	—	—
Ovário	1	—	—	—	1
Estômago	4	2	3	—	1
Cólon com metástase hepática e peritoneal	2	—	2	—	—
Esôfago	1	—	—	—	—
Próstata	5	1	1	1	—
Pulmão	1	—	—	—	—
Pele-Carcinoma espinocelular da face	1	—	—	—	—
Melanoma cutâneo maligno	1	—	—	—	—
Nasofaringe	1	—	—	—	—
Fibrossarcoma	1	—	—	—	—
Neurofibrossarcoma	1	—	1	—	—
Total	32	4(12,5%)	7(21,8%)	2(6,2%)	5(15,6%)

Quadro III — Intensidade da dor e resposta ao Temgesic dos 32 casos observados segundo as escalas I e II

Diagnóstico/Localização	Escala II — (Dor)					Escala I — (Efeitos)										
	Gradação					Mau			Regular			Bom		Excelente		
	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Mama com metástase óssea	—	—	—	—	5	—	—	—	—	—	—	—	—	1	2	2
Mama com metástase hepática	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—
Mama com recidiva no plastrão	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1
Colo uterino	—	—	1	2	1	—	—	—	—	—	—	1	2	1	—	—
Endométrio	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—
Ovário	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—
Estômago	—	—	—	2	2	—	—	—	2	—	1	1	—	—	—	—
Cólon com metástase hepática e peritoneal	—	—	1	1	2	—	—	—	—	—	—	1	1	2	—	—
Esôfago	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—
Próstata	—	—	—	1	3	—	—	—	—	—	—	—	2	2	—	—
Pulmão	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—
Pele-Carcinoma espinocelular da face	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—
Melanoma cutâneo maligno	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—
Nasofaringe	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—
Fibrossarcoma	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—
Neurofibrossarcoma	—	—	1	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—
Total de casos			8	7	17				3	1	4	7	14	3		
			25%	21,2%	53,1%				9,3%	3,1%	12,5%	21,8%	44%	9,3%		

fantasma da dependência tem sido um dos maiores responsáveis pelo "subtratamento" da dor¹⁹ e esse receio de transformar em adictos, doentes em tratamento de dor no câncer, tem sido contestado²⁶.

Os estudos sobre processos terapêuticos são sempre vulneráveis, caso sejam consideradas como parâmetro a sua eficácia e "as duas principais ameaças à sua validade são a incerteza e a parcialidade"²¹. Quando as observações colhidas se apóiam em dados subjetivos, como no presente caso, o ajustamento das informações às variáveis de importância não é fácil¹³.

Neste estudo a tolerância ao Temgesic foi boa; nenhum doente recusou tomar a medicação e nos idosos o seu efeito pareceu melhor: a fragmentação da dose com menor espaço de sua aplicação não prejudicou a analgesia. Essa melhor ação nos pacientes idosos tem sido observada com outros narcóticos^{1,17}. Entre os paracefais, as náuseas e vômitos foram mais freqüentes nos doentes de câncer gástrico e nos portadores de metástases hepáticas ou peritoneais: dos 7 doentes que apresentaram vômitos somente 2 não eram portadores daqueles tumores e 80% deles tinham vômitos antes de iniciarem o Temgesic.

Os resultados sobre a dor foram muito bons, principalmente nos portadores de lesões ósseas metastáticas e de tumores pélvicos. A sonolência que foi referida por 5 pacientes, em interrogatório mais detalhado, mostrou ter sido confundida em alguns casos com "mais horas de sono" fato já avaliado em trabalho com-

parativo com a Pentazocina (Talwin); esse produto revelou ser menos atuante quanto ao sono normal do que a Buprenorfina¹¹.

Summary

In order to evaluate control of cancer pain under sublingual Buprenorphine (Temgesic), 32 patients were evaluated.

The difficulties in measurement of clinical pain intensity are discussed. Three scales were used in the criteria for judging pain intensity.

The most common side effects were: nausea in 12.5%, vomiting in 21.8%, dizziness in 6.2%, and drowsiness in 15.6%. Of the 7 patients with vomits only 3 did not have the symptom before starting on Temgesic. There was no case of respiratory depression. Drowsiness, more common in patients over 70 years, benefited from smaller doses (10 micrograms) at 6 hour intervals instead of full doses of 20 micrograms at 12 hour intervals.

The analgesic effect was enhanced by aging; it was excellent in metastatic bone disease, very good in pelvic tumors and less than satisfactory in gastric cancer.

The sublingual route was appreciated by all patients, compared with previous parenteral use of analgesic drugs.

Uniterms: buprenorphine; cancer pain

Referências Bibliográficas

1. Bellville JW, Forrest Jr WA, Miller E, Brown Jr B — Influence of age on pain relief from analgesics. JAMA, 1971; 217: 1835-41.
2. Bond MR — Dor-Natureza, análise e tratamento. 2ed. Rio de Janeiro, Colina, 1986; p. 181.
3. Buprenex. Longer Acting Analgesia than Morphine or Meperidine (advertise). Arch Surg, 1986; 121: 225-7.
4. Buprenex. In: Physicians Desk Reference Book. New Jersey. Medical Economics Co Inc Cradell, 1987; p. 1408-10.
5. Buprenorphine (Temgesic) In: British National Formulary. London British Medical Association and Pharmaceutical Society of Great Britain, 1984; p. 165.
6. Coombs DW, Saunders RL, Gaylor MJ — Relief of continuous chronic pain by intraspinal narcotic infusion via an implantable reservoir. JAMA, 1983; 250: 223-6.
7. Cousins MJ, Mather LE — Intrathecal and epidural administrations of opioids. Anesthesiology, 1984; 61: 276-310.
8. Coyle N — A model of continuity of care for cancer patients with chronic pain. Med Clin North Am, 1987; 71: 259-90.
9. Daudt RC, Cleeland CS — The prevalence and severity of pain in cancer. Cancer, 1982; 50: 1913-19.
10. DeConno F, Ripamonti C, Tamburini M, Ventafridda V — Buprenorfina nel dolore da cancro: confronto incrociato con la pentazocina. Minerva Med, 1987; 78: 1177-81.
11. Dini D, Fassio T, Gottlieb A, Gini M — Studio controllato sull'effetto analgesico e sulla tollerabilità della buprenorfina, in pazienti da neoplasia. Minerva Med, 1986; 77: 93-104.
12. Downing JW, Leary WP, White SE — Buprenorphine: a new potent long acting synthetic analgesic. Comparison with morphine. Br J Anaesth, 1977; 49: 251-9.
13. Fletcher RH, Fletcher SW — Clinical research in General Medical Journals. N Engl J Med, 1979; 301: 180-3.
14. Foley KM, Inturrisi CE — Analgesic drug therapy in cancer pain. Principles and Practice. Med Clin North Am, 1987; 71: 207-32.
15. Health and Public Policy Committee. American College of Physicians. Drug therapy for severe chronic pain in terminal illness. Ann Intern Med, 1983; 99:870-3.
16. Jensen MP, Karoly P, Braver S — The measurement of clinical pain intensity: a comparison of six methods. Pain, 1986; 27: 117-26.
17. Kaiko RF, Wallenstein SL, Rogers AG, Grabinski PY, Houde RW — Narcotic in the elderly. Med Clin North Am, 1982; 66: 1079-89.
18. Leavens ME, Hill CS, Cech DA, Weyland JB, Weston JS — Intrathecal and intraventricular morphine for pain in cancer patients: initial study. J Neurosurg, 1982; 56: 241-5.
19. Marks RM, Sacher EJ — Undertreatment of medical in patients with narcotic analgesics. Ann Intern Med, 1973; 78: 173-81.
20. Morton DB — Assessment of pain. Vet Rec, 1986; 119: 435.
21. Moses LE — The series of consecutive cases as a device for assessing outcomes of intervention. (Statistic in practice.) N Engl J Med, 1984; 311 (11): 705-10.
22. Nassar MA, McLeavy MA, Knox J — An open study of sublingual buprenorphine in the treatment of chronic pain in the elderly. Curr Med Res Opin, 1986; 10: 251-5.
23. Payne R — Anatomy, physiology and neuropharmacology of cancer pain. Med Clin North Am, 1987; 71: 153-67.
24. Payne R — Role of epidural and intrathecal narcotics and peptides in the management of cancer pain. Med Clin North Am, 1987; 71: 313-27.
25. Penn RD, Paige TA, Gottschalk W, Ivanizovich AD — Cancer pain relief using chronic morphine infusion. J Neurosurg, 1984; 61: 302-6.
26. Porter J, Jyck H — Addiction rare in patients with narcotics. N Engl J Med, 1980; 302: 123.
27. Price DD, Gruen AV, Miller J — Psychophysical analysis of morphine analgesia. Pain, 1985; 22: 261-9.
28. Radvila A, Adler RH, Galeazzi RL, Vorkauf H — The development of a german language (Berne) pain questionnaire and its application in a situation causing pain. Pain, 1987; 28: 185-95.
29. Robie DS — A trial of sublingual buprenorphine in cancer pain. Br J Clin Pharmacol, 1979; 7: 3158-75.
30. Spiegel P, Gonçalves BMV, Rocha BA — Tratamento da dor com morfina por catéter peridural tunelizado. Experiência clínica. Rev Bras Anest, 1986; 36 (4): 312-21.
31. Sundaresan N, DiGiacinto GV — Antitumor and antinoceptives approaches to control cancer pain. Med Clin North Am, 1987; 71: 329-48.
32. Turk DC, Rudy TE — Towards a comprehensive assessment of chronic pain patients. Behav Res Ther, 1987; 25: 234-49.
33. Vanacker B, Vandermeersch E, Tomassen J — Comparison of intramuscular buprenorphine and a buprenorphine naloxane combination in the treatment of postoperative pain. Curr Med Res Opin, 1986; 10: 139-44.
34. Zenz M, Schappler-Scheele B, Neuhaus R, Piepenbrock S, Hilfrich D — Long term epidural morphine analgesia in cancer pain. Lancet, 1981; 1: 91.

Corrigenda

No trabalho "Forma Rbdomiomatosa do Tumor de Wilms. Relato de um Caso com Envolvimento Bilateral", de Bittencourt e cols., da Revista Brasileira de Cancerologia, Vol. 34 n.1 às páginas 16, onde se lê "Analisando 15 casos de longa evolução" leia-se "Analisando 15 casos da literatura e cinco seus, Wigger verificou que esta variante apresenta-se sob forma de tumores volumosos de longa evolução"...

A Editoria