

OPIÓIDES E A COGNIÇÃO DE DOENTES COM DOR CRÔNICA: REVISÃO SISTEMÁTICA

GEANA PAULA KURITA, CIBELE ANDRUCIOLI DE MATTOS PIMENTA*, MOACYR ROBERTO CUCE NOBRE

Trabalho realizado pelo curso de Pós-Graduação em Enfermagem na Saúde do Adulto da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP.

RESUMO

OBJETIVO. A crescente utilização de opióides em doentes com dor crônica de etiologias variadas e os possíveis efeitos desses fármacos em atividades diárias suscitam a importância de se avaliar tais efeitos. Com essa finalidade, desenvolveu-se este estudo de revisão sistemática que avaliou a influência de opióides nas funções cognitivas de doentes com dor crônica.

MÉTODOS. Onze bases de dados foram analisadas utilizando-se os descritores *opioids*, *opiates*, *narcotics*, *cognitive impairment*, *cognitive dysfunction*, *cognitive disorders* e *pain*. Os critérios de inclusão foram: ensaios clínicos ou relatos de caso de dor crônica em tratamento com opióides, testes específicos para avaliação cognitiva e publicação em inglês, espanhol ou português.

RESULTADOS. Dezesesseis pesquisas, publicadas entre 1980 e 2004, atenderam aos critérios: seis ensaios controlados, sendo dois deles randomizados, e dez estudos de menor força de evidência científica. Os ensaios de melhor qualidade, no contexto clínico do doente com dor crônica, principalmente na dor de origem não oncológica, mostraram que o uso de opióides não prejudica a função cognitiva.

CONCLUSÃO. A ausência de prejuízo cognitivo com uso de opióides precisa ser confirmada em novos ensaios randomizados com número maior de pacientes com dor crônica.

UNITERMOS: Dor. Câncer. Cognição. Opióides. Revisão sistemática.

*Correspondência

Rua Dr. Enéas de Carvalho
Aguiar, n 419, Depto ENC
Cerqueira César,
São Paulo-SP,
CEP 05422-970
Fax: (11) 30617544
geanakurita@yahoo.com;
parpca@usp.br;
mrcnobre@usp.br

INTRODUÇÃO

Os opióides são tradicionalmente recomendados para o controle da dor aguda e dor crônica oncológica, de moderada à intensa. Mais recentemente, em algumas situações, observa-se maior indicação para o controle da dor crônica não-oncológica.

O termo opióide é utilizado para denominar um grupo de drogas com propriedades semelhantes ao ópio. Denomina-se opiáceo os derivados naturais e alguns congêneres semi-sintéticos; e os sintéticos, de opióides. No entanto, há a tendência de se generalizar o termo opióide para todas as substâncias que atuam por meio da interação com receptores opióides. A denominação "narcóticos" deve ser preterida para dissociar-se da idéia de sono e torpor, pois a principal ação dos opióides é a analgesia¹.

A ação analgésica dá-se em sítios espinhais e supra-espinhais. Os opióides inibem a transmissão ascendente dos estímulos nociceptivos, provenientes do corno dorsal da medula espinhal, e ativam as vias de modulação da dor, que descendem do mesencéfalo pelo bulbo ventromedial rostral e chegam ao corno dorsal da medula espinhal¹.

Os efeitos dos opióides no Sistema Nervoso Central são diversos e não completamente conhecidos. Acredita-se que possam interferir na aquisição, processamento, armazenamento e recuperação da informação² e acarretar alterações psicomotoras, do humor (euforia e disforia), da concentração, da memória e do tempo de reação^{3,4}. Alterações cognitivas podem comprometer o funcionamento dos doentes em suas atividades físicas, laborativas, sociais e de lazer. Estudos com voluntários sadios com pouca ou nenhuma exposição a

drogas psicoativas, demonstraram grande tendência à disfunção cognitiva após a administração pontual de opióides⁵.

O consumo de opióides cresceu entre 26% e 1423% em países como a Dinamarca, Suíça, Austrália, Estados Unidos, Holanda, Reino Unido, Suécia, Nova Zelândia, Canadá e Israel. Uma análise de 1.854 prescrições dinamarquesas feitas por clínicos gerais revelou que menos de 10% foram aviaadas para o controle da dor oncológica⁶.

A prescrição de opióides para doentes com história de câncer avançado é unânime na área médica e seus possíveis efeitos deletérios sobre a função cognitiva parecem não representar preocupação relevante. A utilização de opióides em doentes com doença oncológica não avançada, com maior expectativa de vida e o aumento na indicação de opióides para o controle da dor crônica não-oncológica despertam interesse em se refinar o conhecimento sobre os efeitos desses medicamentos na função cognitiva de doentes com dor crônica.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão sistemática em que se objetivou analisar os estudos sobre os efeitos dos opióides na função cognitiva em pessoas com dor crônica. O levantamento bibliográfico foi realizado em março de 2004 e revisado no fim do primeiro semestre de 2005 e abrangeu toda a base Psiperiodicos, PubMed, Medline, Lilacs, Cinahl, Cochrane, Web of Science, Psynfo, Dissertation Abstracts, Drug Information e Evidence Based Medicine. A pergunta para a realização da revisão sistemática foi estruturada com três dos quatro

Tabela 1 - Distribuição dos 16 estudos sobre doentes com dor crônica, não oncológica e oncológica, segundo os efeitos dos opióides sobre a função cognitiva,

Autor/ ano	Desenho*	Nível de evidência/grau recomendação*	Momento de avaliação
Dor não-oncológica			
Raja et al (2002) ⁸	ECR	1b/A	Antes e depois de 8 semanas
Moulin et al (1996) ⁹	ECR	1b/A	Antes, e depois (4x)
Haythomthwaite et al (1998) ¹⁰	ECC	2c/B	Antes e depois de dose estabilizada
Hendler et al (1980) ¹¹	ECC	2c/B	Após opióide
Tassain et al (2003) ¹²	ECNC	2c/B	Antes, 3, 6, 12 meses após
Meneffee et al (2004) ¹³	ECNC	2c/B	Antes e depois (após 4 semanas de estabilização da dose)
Jamison et al (2003) ¹⁴	ECNC	2c/B	Antes, após 90 e 180 dias
Lorenz et al (1997) ¹⁵	RC	3b/B	Antes e após alívio da dor
Galski et al (2000) ¹⁶	RC	3b/B	Após opióide
Sabatowski et al (2003) ¹⁷	EVGC	2c/B	Após 12 dias de dose estável
Sjögren et al (2000) ¹⁸	EVGC	2c/B	Após 14 dias de dose estável
Dor oncológica			
Sjögren et al (2000) ¹⁹	ECC	2c/B	+ 2 semanas em uso de opióides (40mg - 120mg)
Clemons et al (1996) ²⁰	ECC	2c/B	1,5h após ingestão oral ou 4h após morfina de liberação prolongada (após dose estável)
Pita (1998) ²¹	ECNC	2c/B	Antes, após 1/7/90 dias
Vainio et al (1995) ²²	EOSDC	2c/B	Mínimo de 2 semanas com dose estável morfina vo
Sjögren et al (1989) ²³	EVGC	2c/B	Mínimo de 2 semanas com dose estável morfina vo

ECR=ensaio clínico randomizado ECC=ensaio clínico controlado ECNC=ensaio clínico não controlado RC=relato de casos EVGC=ensaio com voluntários no grupo de comparação EOSDC=ensaio com paciente oncológico sem dor no grupo de comparação * Classificação adotada pelo *Oxford Centre for Evidence-based Medicine*

elementos do PICO conceituado pela Medicina Baseada em Evidência. Paciente: com dor crônica. Intervenção: uso de analgésico opióide. Outcome/desfecho avaliado: presença de alteração cognitiva. Não foi incluído o elemento controle para ampliar o número de artigos recuperados. Essa pergunta de pesquisa gerou a seguinte estratégia para busca em bases de dados informatizadas: *pain AND (opioids or opiates or narcotics) AND (cognitive impairment OR cognitive dysfunction OR cognitive disorders OR memory OR attention OR concentration OR reaction time)*

Foram identificados 150 estudos. Pela análise do resumo foram selecionados os que apresentavam o delineamento do tipo ensaio clínico ou estudos observacionais; que atendiam aos critérios de inclusão de ter sido realizado em doentes com dor crônica, ter utilizado teste padronizado para a avaliação das funções cognitivas; e finalmente, estar escrito em inglês, espanhol ou português. Resultaram 16 artigos escritos em língua inglesa, todos publicados entre 1980 e 2004, que estão descritos em duas seções. A primeira contém os estudos sobre os efeitos dos opióides na função cognitiva em doentes com dor crônica de origem não oncológica,

com o desenho metodológico, momento em que ocorreu a avaliação e existência de grupo controle ou de comparação. São Paulo, 2005

Grupo controle ou de comparação	Função cognitiva
76 doentes com dor avaliados em uso de opióide e placebo	Sem alteração
46 doentes com dor avaliados em uso de opióide e placebo psicoativo (benztropina)	Sem alteração
19 doentes c/opióide 10 doentes s/opióide	Melhora da velocidade psicomotora e da atenção
61 doentes c/ benzodiazepínico +opióide, 21 doentes c/opioides, 18 doentes c/ benzodiazepínicos, 6 doentes sem medicamento	Sem alteração
18 doentes c/opióide 10 doentes interromperam tratamento por efeito colateral	Melhora do processo da informação, do humor, da velocidade e coordenação motora
-	Melhora da memória, da atenção e da velocidade motora
-	Melhora da concentração, da velocidade motora e mental
-	Melhora do estado de alerta e tempo de reação
16 c/ dor 327 doentes neurológicos	Sem alteração
30 doentes c/ dor 90 sadios	Sem alteração
40 doentes c/dor 40 sadios	Piora da vigilância, atenção, memória e velocidade psicomotora
130 doentes 40 s/dor s/opióide, 19 s/dor s/opióide, 19 c/dor s/opióide, 31 c/dor c/opióide, 21 s/dor c/opióide	Sem alteração
16 sadios 6 doentes com câncer 7 doentes c/ morfina	Sem alteração
-	Piora da memória
24 c/dor c/opióide 25 s/dor s/ opióide	Piora do equilíbrio Melhora da movimentação psicomotora (autores desconsideraram essas alterações)
14 doentes 20 Sadios	Piora no tempo de reação

e a segunda apresenta as pesquisas realizadas com doentes com dor de origem neoplásica. Em adição, os estudos foram classificados pelo desenho da pesquisa, de acordo com o *Oxford Centre for Evidence-based Medicine*⁷, em nível de evidência de I a 5 (1a, 1b, 1c, 2a, 2b, 2c, 3a, 3b, 4, 5) e grau de recomendação de A a D, os quais refletem a consistência da evidência em ordem decrescente de poder .

Não foi possível a realização de metanálise, visto os diferentes desenhos de pesquisa, diversidade de testes para avaliação cognitiva e de amostras estudadas.

RESULTADOS

Efeitos dos opióides na função cognitiva de doentes com dor crônica não neoplásica

Foram analisados 11 trabalhos em doentes com dor não oncológica (Tabela 1). Desses, dois foram ensaios randomizados, do tipo *crossover* e duplo-cego^{8,9}, dois foram ensaios clínicos controlados^{10,11}, três foram ensaios clínicos não-controlados¹²⁻¹⁴, dois foram relatos de caso^{15,16}, dois estudos foram classificados como ensaios que usaram voluntários saudáveis para a formação do grupo de comparação^{17,18}.

Tabela 2 - Descrição dos estudos realizados com doentes com dor crônica de origem não oncológica

Autor/ ano dor não-oncológica	N	Idade Média (variação)	Sexo M/F	Fármaco
Raja et al (2002) ⁸	76 doentes	71,0 (nd)	34/42	Morfina Metadona Nortriptilina Desipramina
Moulin et al (1996) ⁹	46 doentes	40,4 (26-67)	19/27	Morfina de liberação prolongada
Haythornthwaite et al (1998) ¹⁰	19 doentes c/opiíde 10 s/opiíde	50,8 52,2 (nd)	8/11 2/8	Opióides de liberação prolongada
Hendler et al (1980) ¹¹	106 doentes	43,4 (22-69)	nd	Opióides Benzodiazepínico
Tassain et al (2003) ¹²	18 doentes c/opiíde 10 doentes s/opiíde	46 (18-65) 51,4 (27-65)	10/8 1/9	Morfina de liberação prolongada
Meneffee et al (2004) ¹³	23 doentes	47,0 (18-67)	6/17	Fentanil Oxicodona
Jamison et al (2003) ¹⁴	144 doentes	46,3 (nd)	99/45	Oxicodona Acetaminofeno Fentanil
Lorenz et al (1997) ¹⁵	6 doentes	50,7 (38-61)	nd	Morfina de liberação prolongada
Galski et al (2000) ¹⁶	16 c/ dor 327 doentes neurológicos	48,9 46 (nd)	nd	Opióides de ação prolongada e curta Morfina ou fentanil
Sabatowski et al (2003) ¹⁷	30 doentes 90 sadios	50,0 (18-65) 50,0 (18-80)	18/12 57/33	Fentanil
Sjögren et al (2000) ¹⁸	40 doentes 40 sadios	60,0 (46-74) 59,0 (49-78)	16/24 11/29	Morfina de liberação prolongada Metadona Buprenorfina Tramadol

M/F: masculino/feminino nd=não descrito

Os desenhos dos estudos de melhor qualidade^{8,9}, controlados e randomizados, mostraram que pacientes com dor crônica não-oncológica em uso de opiíde não apresentam alteração da função cognitiva. A maioria dos estudos de menor qualidade, não-randomizados, também não referiu alteração da função cognitiva¹⁰⁻¹⁷, sendo que alguns mostraram melhora de algumas funções, como a atenção/concentração e velocidade psicomotora^{10,12-15}. Somente um estudo que utilizou voluntários no grupo de comparação concluiu

pela piora na atenção e memória dos pacientes tratados com opióides¹⁸ (Tabela 1).

As avaliações ocorreram após o início do tratamento com opióides em quatro estudos^{11,16-18} e em sete, antes e após o início do opiíde^{8-10,12-15}. Nos estudos em que foi utilizado outro grupo para comparação, um foi de doentes neurológicos sem dor¹⁶, três com doentes em tratamento com drogas não opióides^{8,9,11}, e dois utilizaram voluntários sadios^{17,18} (Tabela 1).

que receberam opióides e a influência nas funções cognitivas (n=11 estudos). São Paulo, 2005.

Dose média ou mínima e/ou máxima	Via	Instrumentos para avaliação cognitiva
91mg/dia 15mg/dia 98mg/dia 63mg/dia	oral	Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised, Hopkins Verbal Learning Test, Beck Depression Inventory, Profile of Mood States
120mg/dia máx	oral	Symptom Check List-90, Profile of Mood States, High Sensitivity Cognitive Screen
22,8mg a 111,1mg/dia	oral	Beck Depression Inventory, Grooved Pegboard, Hopkins Verbal Learning Test, Trail Making Test, Digit Symbol, Digit Span subscale - Wechsler Adult Intelligence Test
-	oral	Wechsler Adult Intelligence Scale, Memory Quotient, Bender-Gestalt Test
40mg a 140mg/dia	oral	Reminding Test, Stroop Task, Trail Making Test, Digit Span Test, Digit Symbol subtest- Wechsler Adult Intelligence Scale, free and cued selective remind test (memory, verbal fluency and reaction time)
125µg/hora 15mg/dia máx	transdérmica	Trail Making Test, Rey Complex Figure Test and Recognition Trial, Weschler Memory Scale-III Spatial Span Test, d2 Test of Attention, Conners' Continuous Performance Test II
32,7mg/dia a 38,2mg/dia 42,6µg/dia a 43µg/dia	oral transdérmica	Beck Depression Inventory, Digit Symbol Substitution Test, Trail Making Test Form B
150mg/dia máx	oral	Oddball Paradigm, Vonzerssen Scales
30mg mín	oral transdérmica	Digit Symbol e Block Design subtest subtests - Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised, Trail Making Test-A, Double Letter Cancellation Test, Visual Form Recognition Test, Rey-Osterreith Complex Figure Test, Ravens Progressive Matrices, Porteus Maze Test
50µg/h	transdérmica	Attention test, Test for reaction time under pressure, determination test, test for visual orientation, tachistoscopic perception, test for motor co-ordination, vigilance test, Passed test
60mg/dia	oral	Continuous reaction time, finger tapping test, Paced Auditory Serial Addition Task, Hospital Anxiety and Depression Scale

Além da variabilidade dos estudos quanto ao desenho, observou-se grande variabilidade quanto ao número de sujeitos estudados, tipo e dose de opióides, e testes utilizados para avaliação cognitiva. A via de administração foi a oral ou a transdérmica (Tabela 2).

A evidência de maior nível observada foi gerada por dois estudos controlados e randomizados^{8,9}, nos quais os doentes com opióide não apresentaram diferenças na função cognitiva. Entretanto, um dos estudos utilizou um placebo psicoativo⁹ (Tabela 1).

Ação dos opióides na função cognitiva de doentes com dor crônica oncológica

Foram analisados cinco estudos que avaliaram doentes com dor oncológica (Tabela 1). Desses, dois ensaios clínicos controlados^{19,20}, um ensaio não-controlado²¹, um ensaio controlado com paciente oncológico sem dor²² e um ensaio que usou como comparação indivíduos voluntários saudáveis²³ (Tabela 1).

Tabela 3 - Descrição resumida dos estudos realizados com doentes com dor crônica de origem oncológica

Autor/ ano dor oncológica	N	Idade Média (variação)	Sexo M/F	Fármaco
Sjögren et al (2000) ¹⁹	G1=40 s/dor s/opiíide G2=19 s/dor s/opiíide G3=19 c/dor s/opiíide G4a=31 c/dor c/opiíide G4b=21 s/dor c/opiíide	62,5 (49-73) 63,0 (40-75) 58,0 (46-76) 59,0 (47-74) 60,0 (46-73)	19/21 15/4 13/6 21/10 12/9	nd doses equivalentes à morfina
Clemons et al (1996) ²⁰	6 doentes s/ opiíide 7 doentes c/ opiíide 16 sadios	61,0 (41-76) 65,4 (49-83) 62,8 (44-90)	2/5 8/8 3/3	Morfina
Pita (1998) ²¹	20 doentes	62 (32-78)	11/9	Morfina
Vainio et al (1995) ²²	24 doentes c/dor c/opiíide 25 doentes s/dor s/ opiíide	53,0 51,0	12/12 10/15	Morfina
Sjögren et al (1989) ²³	14 doentes 20 sadios	60,0 (44-71) 56,0 (43-64)	nd	Morfina

M/F: masculino/feminino

nd=não descrito

Quanto à avaliação, apenas um estudo avaliou os doentes antes do início do tratamento com opiíide²¹ (Tabela 1).

Os ensaios clínicos controlados mostraram que o uso do opiíide não alterou a função cognitiva^{19,20}. Os estudos sem grupo de comparação²¹, ou no qual a análise comparativa foi realizada com sadios²³ ou doentes sem dor e sem opiíide²², mostraram piora da memória, equilíbrio, e no tempo de reação (Tabela 1).

Observou-se que os poucos estudos encontrados diferiram quanto ao desenho, tiveram grande variabilidade quanto ao número de sujeitos e testes utilizados para avaliação cognitiva. A morfina foi utilizada por via oral em quatro estudos^{19,20,22,23} (Tabela 3).

Entre os estudos de menor grau de recomendação aquele que teve maior amostra e grupos de comparação diversificados mostrou que os doentes com opiíide não apresentaram diferenças na função cognitiva¹⁹ (Tabela 1).

Discussão

Após extenso levantamento bibliográfico, encontrou-se pequeno número de estudos sobre o tema, com diferentes desenhos. Os estudos mais bem desenhados não indicam prejuízo da função mental (grau de recomendação A e B). Nos estudos de melhor qualidade (melhor desenho, maior amostra, grupo controle adequado), não se observou alteração da função cognitiva. Considerando-se que a dor pode ser causa de prejuízo às funções mentais, é possível que a analgesia, decorrente do uso do opiíide, possa ter auxiliado na manutenção das funções cognitivas.

Nos 11 estudos com doentes com dor crônica não-oncológica, houve equilíbrio entre a ausência de efeitos em cinco e efeitos benéficos sobre a cognição em outros cinco. Nos cinco estudos com doentes

com dor crônica de origem neoplásica, não houve alteração cognitiva nos estudos de melhor qualidade. A identificação da causa da disfunção cognitiva é difícil pela concomitância de fatores relacionados à doença e ao tratamento como o acometimento de múltiplos sistemas e o uso de outros medicamentos psicoativos.

Analisando-se o conjunto dos estudos, observa-se que os dados são insuficientes para conclusões mais definitivas, mas apontam para não prejuízo ou melhora da função cognitiva em doentes com dor crônica em tratamento com opiíides. Embora os estudos sejam classificáveis pelo nível de evidência Oxford, há que se atentar para as limitações metodológicas.

A maioria dos estudos analisados foram realizados com amostras pequenas e de conveniência, o que pode ter causado algum viés na interpretação dos dados. O grupo controle em alguns estudos não foi o mais adequado, doentes com dor podem ter redução da habilidade mental devido a própria dor, enquanto pessoas sadias podem ter melhor desempenho cognitivo pela ausência de doença. Em muitos estudos a avaliação cognitiva ocorreu em doentes que já faziam uso de opiíides, o que impede o conhecimento do estado cognitivo do doente antes do tratamento. A coleta de dados longitudinal com várias avaliações ocorreu em poucos estudos, o que suscita dúvidas sobre o efeitos dos opiíides a longo prazo. Ainda, houve variabilidade no uso dos opiíides, o que levanta questionamentos sobre diferentes efeitos que cada um desses fármacos pode causar.

Há referência na literatura que a dor por si só pode ser causa de alteração cognitiva¹⁹. O sofrimento emocional e o estresse gerados por ela, independente da intensidade, podem resultar em prejuízos. Além disso, respostas fisiológicas ao estresse talvez tenham ação desregulatória no eixo hipotálamo-pituitário-adrenocortical, o que

que receberam opióides e a influência nas funções cognitivas (n=5 estudos). São Paulo, 2005.

Dose média ou mínima e máxima	Via	Instrumentos para avaliação cognitiva
120mg/dia 40mg/dia (medianas)	oral	Sinais auditivos usados na mensuração do tempo de reação, Finger Tapping Test, Paced Auditory Serial Addition Task
50mg a 200mg/dia	oral	New Adult Reading Test, Logical Memory Test, Grammatical Reasoning Test, Reaction Time, Stroop Colour-word test, Visual Analogue Scales, University of Wales Institute of Science & Technology Mood Adjective Checklist
0,25mg a 4,0mg/dia	intraventricular	NAI-figuren Test, Wechsler Memory Scale, Beck's Depression Tests, teste formulado pelo pesquisador
209mg/dia	oral	Finger Tapping, Reaction Time, Middlesex method, Body Sway, Wartegg Personality Test
130mg a 400mg/dia 32mg a 240mg/dia	oral epidural	Sinais auditivos usados na mensuração do tempo de reação

contribui para a disfunção cognitiva²⁴. A intensidade da dor parece interferir na cognição²⁵⁻²⁷ e seu efeito parece mais evidente nos primeiros dias de uso do opióide²⁵. O alívio da dor é considerado importante para a melhora no desempenho cognitivo, embora não haja unanimidade sobre o tamanho desse efeito.

Para alguns autores o uso de opióides por doentes com dor crônica parece ser seguro do ponto de vista cognitivo⁵ e não impossibilitar a condução de veículos motorizados²⁸. No entanto, há preocupações sobre a generalização da informação que opióide não interfere na função cognitiva de doentes com dor crônica, visto que um único caso de disfunção cognitiva pode ocasionar acidentes sérios²⁵.

O prejuízo dos opióides na função cognitiva é ainda controverso. Alguns pesquisadores revisaram estudos sobre os efeitos dos opióides na função cognitiva de doentes com dor crônica e observaram dificuldades em mensurar esses efeitos, pois são fáceis de serem decorrentes de complicações da doença oncológica²⁹, do uso concomitante de outros psicofármacos²⁵, da idade, da escolaridade e da própria dor, entre outros. Ainda, esses fatores interferem nos aspectos metodológicos e, conseqüentemente, limitam os resultados³⁰.

Para se analisar os efeitos dos opióides sobre a cognição, há necessidade de se comparar grupo com dor recebendo opióides, grupo com dor recebendo analgésicos não-opióides e grupo sem dor. Há que se ter avaliações cognitivas antes do início do uso dos opióides, controlar a evolução da dor e controlar as outras situações que possam levar a piora na função cognitiva, como o agravamento da doença, ocorrência de metástase cerebral, piora na condição física como anemia e desidratação, entre outros. É preciso separar os efeitos do opióide dos efeitos da dor sobre a

cognição, entre outras situações. Estudo que atenda a essas características não foi encontrado na literatura analisada, é de realização difícil, mas fundamental.

A maior parte dos estudos não possuía desenho que permitisse essa diferenciação. As amostras foram pequenas; em muitos não houve avaliação da função cognitiva antes do início do tratamento com o opióide para se estabelecer o estado mental basal do doente; a variedade de instrumentos utilizados foi muito grande e foram utilizados diversos fármacos em doses e vias variadas. Tais aspectos impossibilitam comparações e conclusões mais definitivas.

CONCLUSÃO

O conhecimento sobre alteração cognitiva em doentes com dor crônica recebendo opióides está em construção e os poucos estudos existentes com maior nível de evidência indicam, na maior parte dos casos, ausência de alteração ou melhora cognitiva, provavelmente mediada pelo alívio da dor. No entanto, as limitações dos estudos impõem cautela nas conclusões. Considerando-se que os dados empíricos são insuficientes, que o uso de opióides para o controle da dor é crescente, principalmente em doentes que continuam trabalhando e realizando atividades do dia-a-dia, investigações com método mais aprimorado são necessárias.

NOTA

O presente trabalho foi realizado com o apoio da CAPES, entidade do Governo Brasileiro voltada para a formação de recursos humanos.

Conflito de interesse: não há

SUMMARY**OPIOIDS AND COGNITION BY PATIENTS WITH CHRONIC PAIN: A SYSTEMATIC REVIEW**

OBJECTIVE. *The increasing use of opioids by patients suffering from chronic pain caused by different etiologies, and the possible effects of those substances on everyday activities, require careful evaluation of their effects. For this purpose, a systematic review was developed to assess the influence of opioids on the cognitive function in patients with chronic pain.*

METHODS. *Eleven databases were analyzed using the following descriptors: opioids, opiates, narcotics, cognitive impairment, cognitive dysfunction, cognitive disorders and pain. The inclusion criteria were: clinical trials or case reports which included patients with chronic pain in treatment with opioids, cognitive assessment by specific tests and publication in English, Spanish or Portuguese.*

RESULTS. *Sixteen surveys published between 1980 and 2004 met the criteria: six controlled trials, two randomized trials, and 10 studies of a lower scientific evidence level. All better quality controlled trials did not show cognitive impairment of patients under opioid therapy.*

CONCLUSION. *These results must be confirmed by additional randomized trials including a greater number of patients with chronic pain.* [Rev Assoc Med Bras 2008; 54(6): 529-36]

KEY WORDS: Pain. Cancer. Cognition. Opioids. Systematic review.

REFERÊNCIAS

- Gutstein HB, Akil H. Analgésicos opióides. In: Gilman AG, Hardman JG, Limbird LE, editores. Goodman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica. 10ª ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill; 2003. p.427-64.
- Lawlor PG. The panorama of opioid-related cognitive dysfunction in patients with cancer. *Cancer*. 2002;94:1836-53.
- Daeninck PJ, Bruera E. Opioid use in cancer pain: is a more liberal approach enhancing toxicity? *Acta Anaesthesiol Scand*. 1999;43:924-38.
- Bruera E, Pereira J. Recent developments in palliative cancer care. *Acta Oncol*. 1998;37:749-57.
- Zacny JP. A review of the effects of opioids on psychomotor and cognitive functioning in humans. *Exp Clin Psychopharmacol*. 1995;3:432-66.
- Clausen TG. International opioid consumption. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1997;41:162-5.
- Phillips B, Ball C, Sackett DL, Badenoch D, Straus S, Haynes B, Dawes M. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence, 2001. [cited 2008 feb 10]. Available from: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>.
- Raja SN, Haythornthwaite JA, Pappagalio M, Clark M, Trivison G, Sabeens S. Opioids versus antidepressants in postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial. *Neurology*. 2002;59:1015-21.
- Moulin DE, Iezz A, Amireh R, Sharpe WK, Boyd D, Merskey H. Randomised trial of oral morphine for chronic non-cancer pain. *Lancet*. 1996;347:143-7.
- Haythornthwaite JA, Menefee LA, Quatrano-Piacentini AL. Outcome of chronic opioid therapy for non-cancer pain. *J Pain Symptom Manage*. 1998;15:185-94.
- Hendler N, Cimini C, MA T, Long D. A comparison of cognitive impairment due to benzodiazepines and to narcotics. *Am J Psychiatry*. 1980;137:828-30.
- Tassain V, Attal N, Fletcher D, Brasseur L, Dégueux P, Chauvin M, et al. Long term effects of oral sustained release morphine on neuropsychological performance in patients with chronic non-cancer pain. *Pain*. 2003;104:389-400.
- Menefee LA, Frank ED, Crerand C, Jalali S, Park J, Sanschagrin K, et al. The effects of transdermal fentanyl on driving, cognitive performance, and balance in patients with chronic nonmalignant pain conditions. *Pain Med*. 2004;5:42-9.
- Jamison RN, Schein JR, Vallow S, Ascher S, Vorsonger GJ, Katz NP. Neuropsychological effects of long-term opioid use in chronic pain patients. *J Pain Symptom Manage*. 2003;26:913-21.
- Lorenz J, Beck H, Bromm B. Cognitive performance, mood and experimental pain before and during morphine-induced analgesia in patients with chronic non-malignant pain. *Pain*. 1997;73:369-75.
- Galski T, Williams B, Ehle HT. Effects of opioids on driving ability. *J Pain Symptom Manage*. 2000;19:200-8.
- Sabatowski R, Schwalen S, Rettig K, Herberg KW, Kasper SM, Radbruch L. Driving ability under long-term treatment with transdermal fentanyl. *J Pain Symptom Manage*. 2003;25:38-47.
- Sjögren P, Thomsen AB, Olsen AK. Impaired neuropsychological performance in chronic nonmalignant pain patients receiving long-term oral opioid therapy. *J Pain Symptom Manage*. 2000;19:100-8.
- Sjögren P, Olsen AK, Thomsen AB, Dalberg J. Neuropsychological performance in cancer patients: the role of oral opioids, pain and performance status. *Pain*. 2000;86:237-45.
- Clemons M, Regnard C, Appleton T. Alertness, cognition and morphine in patients with advanced cancer. *Cancer Treat Rev*. 1996;22:451-68.
- Pita G. Disturbances in recent memory and behavioural changes caused by the treatment with intraventricular morphine administration (IVM) in severe cancer pain. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*. 1998;13:315-23.
- Vainio A, Ollila J, Matikainen E, Rosenberg P, Kalso E. Driving ability in cancer patients receiving long-term morphine analgesia. *Lancet*. 1995;346:667-70.
- Sjögren P, Banning A. Pain, sedation and reaction time during long-term treatment of cancer patients with oral and epidural opioids. *Pain*. 1989;39:5-11.
- Hart RP, Wade JB, Martelli MF. Cognitive impairment in patients with chronic pain: the significance of stress. *Curr Pain Headache Rep*. 2003;7:116-26.
- Chapman SL, Byas-Smith MG, Reed BA. Effects of intermediate and long-term use of opioids on cognition in patients with chronic pain. *Clin J Pain*. 2002;18:S83-S90.
- Kurita GP. Alteração cognitiva e o tratamento da dor oncológica. [tese] São Paulo: Escola de Enfermagem. Universidade de São Paulo; 2006.
- Kurita GP, Pimenta CAM. Cognitive impairment in cancer pain patients receiving opioids: a pilot study. *Cancer Nurs*. 2008;30:49-57.
- Kress HG, Kraft B. Opioid medication and driving ability. *Eur J Pain*. 2005;9:141-4.
- O'Neill WM. The cognitive and psychomotor effects of opioid drugs in cancer pain management. *Cancer Surv*. 1994;21:67-84.
- Ersek M, Cherrier MM, Overman SS, Irving GA. The cognitive effects of opioids. *Pain Manage Nurs*. 2004;5:75-93.

Artigo recebido: 27/02/07

Aceito para publicação: 24/03/08
