

Toxicologia dos opioides em crianças com câncer: Revisão integrativa

Opioid toxicology in children with cancer: Integrative review

Toxicología de opioides en niños con cáncer: Revisión integrativa

Recebido: 25/01/2024 | Revisado: 10/02/2024 | Aceitado: 12/02/2024 | Publicado: 15/02/2024

Carolina Soares Chady

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-0731-3869>
Centro Universitário Metropolitano da Amazônia, Brasil
E-mail: carolinachady10@gmail.com

Tais Quanz

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-6416-5480>
Centro Universitário Metropolitano da Amazônia, Brasil
E-mail: taisquanz@gmail.com

Ana Luiza Bezerra Furlan

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-7178-2191>
Centro Universitário Metropolitano da Amazônia, Brasil
E-mail: analuizabfurlan@gmail.com

Laura Maria Corrêa Coelho da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-0627-6742>
Centro Universitário Metropolitano da Amazônia, Brasil
E-mail: lauracorres52.com

Isabela Guerreiro Diniz

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7827-6328>
Centro Universitário Metropolitano da Amazônia, Brasil
isabelagdiniz@gmail.com

Márcia Cristina Monteiro Guimarães

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8759-0995>
Centro Universitário Metropolitano da Amazônia, Brasil
E-mail: marciacmguimaraes30@gmail.com

Resumo

Introdução: A gestão da dor em crianças com câncer é uma preocupação crucial na prática clínica, demandando uma abordagem científica e personalizada. Este artigo examina as evidências disponíveis sobre a administração de opioides em crianças, focalizando casos de câncer pediátrico. Buscamos compreender os desafios inerentes e identificar estratégias para aprimorar a eficácia e segurança dessa terapêutica em uma população vulnerável. **Metodologia:** Realizamos uma revisão integrativa para analisar publicações em português e inglês, de 2003 a 2023, excluindo revisões de literatura. Os dados foram sintetizados descritivamente e registrados em tabelas para proporcionar uma visão abrangente das evidências disponíveis sobre o tema. **Discussão e Resultados:** A revisão evidenciou a necessidade de abordagens personalizadas, considerando variações farmacocinéticas e farmacodinâmicas em neonatos e crianças. A subtratagem da dor, particularmente em unidades neonatais, ressaltou a importância de superar barreiras educacionais e implementar protocolos claros. A análise das concentrações plasmáticas indicou a complexidade na escolha das estratégias de administração, com sugestões de combinação de infusão basal e bolus intermitente para otimizar a estabilidade. Além disso, a pesquisa sobre sedação enfatizou a eficácia, mas também a necessidade de cautela, enquanto os desafios noturnos na assistência evidenciaram obstáculos logísticos. Em conjunto, destaca-se a importância de uma abordagem multifacetada, programas educacionais e estratégias de enfrentamento familiar para uma gestão eficaz da dor em crianças com câncer. **Conclusão:** Este estudo destaca a complexidade da administração de opioides em crianças com câncer, enfatizando a importância de uma abordagem personalizada, programas educacionais e estratégias para enfrentar os desafios específicos, proporcionando uma gestão eficaz da dor em toda a jornada do paciente pediátrico com câncer.

Palavras-chave: Oncopediatria; Dor; Opioides; Toxicologia.

Abstract

Introduction: Pain management in children with cancer is a crucial concern in clinical practice, demanding a scientific and personalized approach. This article examines the available evidence on opioid administration in children, focusing on pediatric cancer cases. We seek to understand the inherent challenges and identify strategies to improve the efficacy and safety of this therapy in a vulnerable population. **Methodology:** We carried out an integrative review to analyze publications in Portuguese and English, from 2003 to 2023, excluding literature reviews. The data was summarized descriptively and recorded in tables to provide a comprehensive view of the available evidence on the topic. **Discussion**

and Results: The review highlighted the need for personalized approaches, considering pharmacokinetic and pharmacodynamic variations in neonates and children. Undertreatment of pain, particularly in neonatal units, has highlighted the importance of overcoming educational barriers and implementing clear protocols. Analysis of plasma concentrations indicated the complexity in choosing administration strategies, with suggestions for combining basal infusion and intermittent bolus to optimize stability. Furthermore, sedation research has emphasized efficacy but also the need for caution, while nighttime care challenges have highlighted logistical obstacles. Taken together, the importance of a multifaceted approach, educational programs and family coping strategies for effective pain management in children with cancer is highlighted. Conclusion: This study highlights the complexity of opioid administration in children with cancer, emphasizing the importance of a personalized approach, educational programs, and strategies to address specific challenges, providing effective pain management throughout the pediatric cancer patient journey.

Keywords: Pediatric oncology; Pain; Opioids; Toxicology.

Resumen

Introducción: El manejo del dolor en niños con cáncer es una preocupación crucial en la práctica clínica, que exige un enfoque científico y personalizado. Este artículo examina la evidencia disponible sobre la administración de opioides en niños, centrándose en los casos de cáncer pediátrico. Buscamos comprender los desafíos inherentes e identificar estrategias para mejorar la eficacia y seguridad de esta terapia en una población vulnerable. Metodología: Se realizó una revisión integradora para analizar publicaciones en portugués e inglés, de 2003 a 2023, excluyendo revisiones de literatura. Los datos se resumieron de forma descriptiva y se registraron en tablas para proporcionar una visión integral de la evidencia disponible sobre el tema. Discusión y resultados: La revisión destacó la necesidad de enfoques personalizados, considerando las variaciones farmacocinéticas y farmacodinámicas en recién nacidos y niños. El tratamiento insuficiente del dolor, particularmente en las unidades neonatales, ha puesto de relieve la importancia de superar las barreras educativas e implementar protocolos claros. El análisis de las concentraciones plasmáticas indicó la complejidad a la hora de elegir las estrategias de administración, con sugerencias para combinar la infusión basal y el bolo intermitente para optimizar la estabilidad. Además, la investigación sobre sedación ha enfatizado la eficacia pero también la necesidad de precaución, mientras que los desafíos de la atención nocturna han puesto de relieve los obstáculos logísticos. En conjunto, se destaca la importancia de un enfoque multifacético, programas educativos y estrategias de afrontamiento familiar para el manejo eficaz del dolor en niños con cáncer. Conclusión: Este estudio destaca la complejidad de la administración de opioides en niños con cáncer, enfatizando la importancia de un enfoque personalizado, programas educativos y estrategias para abordar desafíos específicos, proporcionando un manejo eficaz del dolor durante todo el recorrido del paciente con cáncer pediátrico.

Palabras clave: Oncología pediátrica; Dolor; Opioides; Toxicología.

1. Introdução

A dor é uma das principais queixas de crianças com câncer, impactando não apenas sua qualidade de vida, mas também a eficácia dos tratamentos. O uso de opioides, tais como a morfina e a oxicodeona, desempenha um papel fundamental no controle da dor, permitindo que essas crianças enfrentem o desafio do tratamento oncológico. Entretanto, esse arsenal terapêutico não está isento de riscos. Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), no ano de 2010 ocorreram no Brasil cerca de 9.386 novos casos de câncer em crianças e adolescentes até os 18 anos o que corresponde a 2,5% do número total de tumores (Brasil, 2009). Esse dado denota a importância da pesquisa continuada em Oncologia a fim de proporcionar uma maior sobrevida com qualidade da população acometida.

Segundo os dados compilados por Constance et al. (2017), aproximadamente 70% das crianças enfrentarão episódios de dor severa durante o curso de sua doença oncológica. As práticas ótimas de controle da dor na oncopediatria, fundamentadas em consenso de especialistas, têm evoluído ao longo dos anos. A premissa subjacente a essas práticas consiste em uma abordagem progressiva, iniciando com analgésicos não opioides e progredindo para anti-inflamatórios e, posteriormente, para opioides fracos e fortes, conforme a intensidade da dor (Constance et al., 2017). Essa estratégia, embora sujeita a ajustes, tem se mostrado eficaz na gestão da dor pediátrica associada ao câncer, reforçando a importância de uma abordagem escalonada e individualizada no manejo da dor nesse contexto clínico específico.

No contexto da política de saúde pública brasileira, o controle e monitoramento dos efeitos adversos dos opioides em crianças com câncer representam um desafio relevante. De acordo com dados do Sistema Único de Saúde (SUS), a prevalência

do câncer infantil tem aumentado significativamente no país, tornando imperativo aprimorar a segurança e eficácia dos tratamentos, incluindo no uso de opioides (Brasil, 2008). A necessidade de compreender os aspectos toxicológicos dessas substâncias no contexto pediátrico é evidente, visto que eventuais complicações podem impactar a sobrevida e a qualidade de vida desses pacientes.

Na criança com câncer, a dor pode estar relacionada a vários fatores incluindo possíveis procedimentos invasivos realizados (punção lombar, punção óssea, punções periféricas, injeções intramusculares, acesso ao cateter totalmente implantado), sendo assim, as intervenções diante da realidade da dor são comuns em procedimentos na oncologia pediátrica.

Segundo Ellis et al. (2007), o tratamento farmacológico tem grande relevância com a utilização de opioides (morfina, fentanil e codeína), sendo que em um deles é acompanhado de sedativo (Propofol/Ketamine) e anestésico tópico e em outro acompanhado de opioides (fentanil, morfina, codeína), não opioides (ibuprofeno, acetaminofeno) anestésico tópico e apoio dos pais (23%), ambos utilizados na realização de procedimento invasivo, como punção lombar, obtendo curiosamente, segundo os autores, resultados de eficácia nos dois tipos de abordagem para manejo da dor. Ellis et al. (2007) relataram que o tratamento farmacológico para punção lombar pode ser realizado de duas formas: uma com opioides, sedativos e anestésico tópico, e outra com opioides, não opioides, anestésico tópico e apoio dos pais. Curiosamente, ambos os métodos foram eficazes no controle da dor.

Para a segurança do uso de opioides em crianças com câncer, a vigilância constante de efeitos adversos é crucial. Dentre os possíveis riscos, as interações medicamentosas merecem atenção especial. Com a polifarmácia frequente nesse grupo de pacientes, o potencial de reações indesejadas torna-se significativo. Em consonância com os Registros de Internação Hospitalar do Brasil (SIH/SUS), onde observa-se um aumento das internações relacionadas a complicações medicamentosas em crianças com câncer, a abordagem integrada entre as equipes de saúde, visando a minimização de riscos, é fundamental (Brasil, 2008).

Em estudo recente, Silva et al (2020) expõe a gravidade angustiante de alguns efeitos dos opioides, a ponto de os pacientes preferirem renunciar ao uso dessas drogas. A pesquisa descreve que, a constipação induzida pelo medicamento é estimada entre 40% e 70% das pessoas que recebem opioides, e sugere que quadros de inapetência, náuseas e vômitos que diminuem a ingestão alimentar, evoluem para constipação (Silva et al, 2020).

A toxicologia dos opioides em crianças com câncer é uma área de extrema relevância, uma vez que o tratamento da dor nesse grupo de pacientes é essencial para proporcionar conforto e melhorar a qualidade de vida. O uso de opioides, embora eficaz no alívio da dor, traz consigo uma série de efeitos adversos que precisam ser cuidadosamente avaliados. Desse modo, a presente revisão integrativa da literatura tem como propósito investigar a extensão e gravidade desses efeitos adversos, compreendendo como eles afetam não apenas o aspecto físico, mas também o psicológico e social das crianças em tratamento oncológico.

2. Metodologia

Trata-se de um estudo de revisão integrativa da literatura, caracterizado por uma abordagem exploratória, com o objetivo de investigar, através de uma revisão bibliográfica aprofundada e analisar, com base na literatura científica disponível, a complexa interação entre a administração de opioides e as implicações toxicológicas no manejo da dor em crianças com câncer. A pesquisa foi conduzida com base na busca, avaliação crítica e síntese de evidências relacionadas à problemática investigada. A identificação do problema de pesquisa envolveu a definição da temática de estudo e a formulação da seguinte pergunta norteadora: "Quais são os efeitos adversos dos opioides no tratamento de câncer em crianças?".

Na condução da revisão integrativa, adotamos a metodologia proposta por Cleber Cristiano Prodanov e Freitas (2013), conforme delineado em "Metodologia do trabalho científico: métodos e técnicas da pesquisa e do trabalho acadêmico". Essa obra, que oferece uma abordagem abrangente sobre métodos e técnicas de pesquisa, proporcionou a base conceitual e metodológica para a elaboração e execução do presente estudo. O livro abrange aspectos essenciais da pesquisa científica,

incluindo a revisão integrativa da literatura, e contribuiu significativamente para a estruturação do protocolo metodológico utilizado nesta investigação. A escolha dessa referência se deu pela sua relevância e aplicabilidade aos objetivos específicos da revisão integrativa realizada.

Para a seleção dos estudos, foram considerados artigos científicos publicados no intervalo temporal de 2003 a 2023. Esse intervalo permitiu a incorporação de estudos contemporâneos que refletem as mais recentes descobertas e abordagens no campo da oncologia pediátrica e do uso de opioides em crianças com câncer, considerando os avanços tecnológicos, mudanças nas práticas clínicas e atualizações nas políticas de saúde ao longo desses anos.

As etapas de seleção e caracterização dos artigos incluíram a busca em bases de dados científicas, incluindo PubMed, Scopus, Web of Science, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), e SciELO. Os descritores selecionados para a busca foram "oncopediátrico," "opioides," "dor," "câncer pediátrico," e "toxicologia," os quais foram combinados utilizando-se operadores booleanos "AND" e "OR" para refinar a pesquisa.

Foram extraídos dados, como título do estudo, autores, ano de publicação, periódico, objetivo do estudo, delineamento da pesquisa, tamanho da amostra, tipos de opioides estudados, resultados relacionados aos efeitos adversos, conclusões e implicações clínicas. Os resultados dos estudos foram agrupados e analisados de forma descritiva. Além disso, para a escolha, realizou-se uma avaliação crítica da qualidade metodológica dos estudos, considerando aspectos como o desenho do estudo, o tamanho da amostra e a possibilidade de viés.

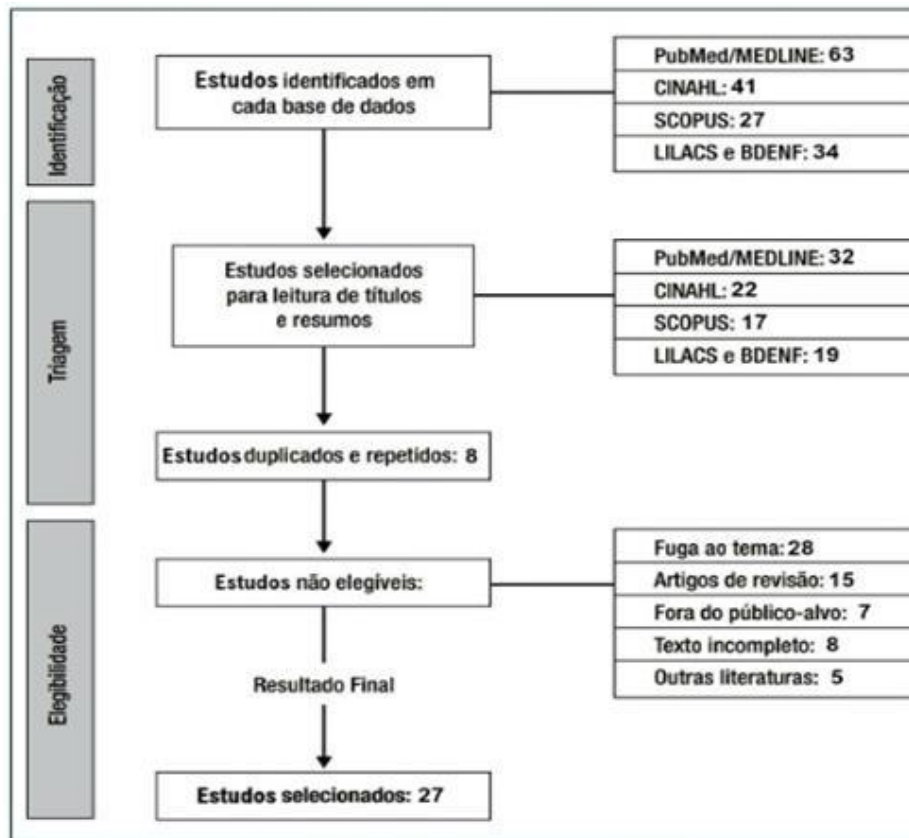
Os critérios de inclusão consideraram estudos completos gratuitos disponíveis na íntegra em português ou inglês e publicados no período de 2003 a 2023, relacionados ao uso de opioides no tratamento de câncer em crianças. Estudos em outros idiomas, livros, teses, dissertações, trabalhos de conclusão de curso e publicações que não atenderam ao recorte temporal estabelecido foram excluídos.

Os artigos foram submetidos a uma análise crítica, considerando elementos como o desenho da pesquisa, o tipo da amostra, a metodologia e a qualidade geral dos estudos. Os resultados dos estudos foram agrupados, permitindo uma discussão abrangente sobre os efeitos adversos dos opioides no tratamento de câncer em crianças, com base nas evidências encontradas. Além da análise dos estudos, buscou-se identificar lacunas no conhecimento existente, destacando áreas que requerem pesquisas futuras para uma compreensão mais abrangente dos efeitos adversos dos opioides em crianças com câncer.

A presente revisão integrativa teve o propósito de contribuir para um entendimento mais aprofundado dos efeitos adversos dos opioides em crianças com câncer, auxiliando na orientação de futuras pesquisas e práticas clínicas na área da oncopediatria. Nesse contexto, buscou-se contribuir para o avanço do conhecimento na área da oncopediatria, oferecendo informações críticas e uma análise minuciosa dos efeitos adversos dos opioides no tratamento de câncer infantil. O uso de dados de domínio público dispensou a avaliação pelo Comitê de Ética em Pesquisa, garantindo total conformidade com regulamentações éticas.

Diante da seleção das publicações, utilizou-se o gerenciador de referências "Endnote Web", para armazenamento e organização dos estudos, bem como exclusão de artigos duplicados. Após as etapas de identificação, triagem e elegibilidade, a amostra ficou composta por 27 artigos/estudos. A Figura 1 apresenta um fluxograma do processo de busca e seleção de estudos por base de dados.

Figura 1 – Fluxograma do processo de identificação, triagem e elegibilidade da pesquisa.



Fonte: Elaborado pelos autores (2023).

3. Resultados e Discussão

A presente revisão integrativa abrangeu uma busca extensiva nas bases de dados, identificando um total de 165 estudos relevantes, distribuídos entre PubMed/MEDLINE (63), CINAHL (41), SCOPUS (27), e LILACS e BDNF (34). A etapa subsequente envolveu a seleção criteriosa de estudos para leitura de títulos e resumos, resultando em 90 estudos considerados. Durante essa fase, foram excluídos 57 estudos não elegíveis devido a desvios temáticos (28), natureza de revisão (15), desencontro com o público-alvo (7), textos incompletos (8) e outras literaturas (5). Após a eliminação de 8 estudos duplicados e repetidos, o resultado final consistiu em uma análise detalhada de 27 estudos, solidificando a base empírica desta revisão integrativa. O Quadro 1 exibe de maneira visual e detalha o processo de identificação do tipo dos estudos e os resultados alcançados que conduziram suas elegibilidades nesta revisão integrativa. Apresenta o resultado das filtragens realizadas e, que se constituem no “corpus” da pesquisa, ou seja, o material selecionado para ser analisado ou discutido para se desvelar o que se encontra na literatura científica específica sobre o assunto, constituindo-se então em um material que possibilita ao leitor ter mais conhecimento sobre o estado atual dos estudos realizados conforme os critérios de seleção.

Quadro 1 – Descrição dos estudos selecionados.

Referência	Tipo de Estudo	Resultados Alcançados
Academia Nacional de Cuidados Paliativos (2012)	Manual de Cuidados Paliativos	Não especificado
Albano EA, Odom LF (2013)	Revisão de Literatura	Suporte em oncologia pediátrica
Brasil, Ministério da Saúde, INCA (2001)	Não especificado	ABC do câncer
Brasil, Ministério da Saúde, INCA (2015)	Não especificado	Estimativas de incidência de câncer no Brasil
Brasil, Ministério da Saúde, INCA (2008)	Não especificado	Dados sobre câncer infantil e adolescente
Cantero et al. (2022)	Estudo Observacional Multicêntrico	Observações sobre o final de vida em pacientes pediátricos
Constance et al. (2017)	Farmacocinética e Farmacogenética	Relacionado a medicamentos em pacientes pediátricos com câncer
Duarte et al. (2012)	Estudo Observacional	Cotidiano dos pais de crianças com câncer hospitalizadas
Ellis et al. (2007)	Estudo Observacional	Práticas de manejo da dor em punções lombares
Golan (2009)	Livro de Farmacologia	Não especificado
Gottschling et al. (2005)	Comparativo	Propofol vs. Midazolam/Ketamina para sedação em oncologia pediátrica
Hall e Shbarou (2009)	Revisão	Medicamentos para sedação na UTI neonatal
Instituto Nacional de Câncer (2008)	Não especificado	Dados sobre câncer infantil e adolescente
Mattos e Carvalho (2020)	Revisão	Questões sobre cuidados paliativos em pediatria
McCarthy et al. (2004)	Não especificado	Manejo da dor em crianças com câncer em Marrocos
Menossi (2004)	Estudo Observacional	Complexidade da dor em crianças com câncer
Melo et al. (2014)	Revisão Integrativa	Escalas de avaliação de dor em recém-nascidos
OMS (2019)	Diretrizes da OMS	Tratamento farmacológico da dor persistente em crianças
Parreira (2010)	Não especificado	Manejo da dor em crianças com câncer
Leal (2022)	Estudo Retrospectivo	Avaliações de episódios de dor e respostas farmacológicas
Sales et al. (2012)	Não especificado	Impacto do diagnóstico do câncer infantil na família
SBED (2022)	Não especificado	Uso off label de analgésicos em pediatria
Silva e Silva (2006)	Livro	Não especificado
Silva et al. (2020)	Revisão	Constipação induzida por opioides em cuidados paliativos
Silveira e Oliveira (2011)	Estudo Observacional	Cotidiano do familiar/acompanhante de crianças com câncer
Zernikow et al. (2008)	Programa de Melhoria de Qualidade	Controle da dor em oncologia pediátrica
Wang et al. (2003)	Não especificado	Práticas e atitudes de manejo da dor em câncer pediátrico na China

Fonte: Elaborado pelos autores (2023).

Posteriormente, os critérios de inclusão e exclusão foram aplicados durante a leitura de títulos resumos, reduzindo o número para 90 estudos. A fase subsequente de análise detalhada, considerando aspectos como temática, revisão, adequação ao público-alvo, integridade textual e presença de duplicatas, resultou na seleção final de 27 estudos para a leitura na íntegra. A Figura 1 delinea de forma transparente o rigoroso processo de seleção, garantindo a qualidade e relevância dos estudos

incorporados na revisão.

Introduzimos esta seção considerando a capacidade de crianças de todas as faixas etárias, inclusive neonatos, de experimentarem dor, conforme enfatizado pela Sociedade Brasileira para o Estudo da Dor (SBED, 2022). Destacamos que, embora o uso de opioides em crianças com câncer tenha evoluído, persistem desafios significativos na sua administração.

É crucial compreender que a analgesia inadequada pode resultar em consequências imediatas e de longo prazo. Estudos indicam que uma considerável proporção de crianças ainda é subtratada em unidades pediátricas de terapia intensiva, revelando lacunas no conhecimento sobre a administração de opioides em crianças e receios em relação a potenciais efeitos adversos (SBED, 2022).

Além disso, é importante ressaltar que a maturação diferenciada de enzimas, desenvolvimento de receptores e variações na composição corporal influenciam a farmacocinética e farmacodinâmica dos opioides em crianças (Golan, 2009). Essas considerações são essenciais ao discutir a escolha e administração desses medicamentos, garantindo uma abordagem personalizada e segura.

A intoxicação por medicamentos em crianças menores de cinco anos no Brasil foi estudada entre os anos de 2003 a 2012, tratou-se de um estudo descrito que mostrou um significativo número de compostos intoxicantes, no total de 22.395 casos. Nessa pesquisa os maiores números foram referentes aos antiepiléticos, sedativos-hipnóticos e antiparksonianicos 4.424 (19%), os narcóticos que foram inclusos os opióides tiveram como resultado 181 casos o que equivale a 0,81 %, desses tiveram apenas uma morte, números baixos quando comparados a outras drogas (Maior et al., 2017).

Diante desses desafios, nossa discussão busca explorar as estratégias mais recentes e eficazes para superar as barreiras na administração de opioides em crianças com câncer, reconhecendo a complexidade dessa tarefa e a necessidade de abordagens adaptadas ao contexto pediátrico.

A extração de dados foi realizada por meio de um instrumento adaptado da literatura, abrangendo informações cruciais, como título, autores, ano e base de dados de cada estudo. Além disso, aspectos metodológicos, como abordagem, delineamento e intervenções, foram cuidadosamente registrados. Os resultados obtidos foram organizados de forma clara e objetiva no Quadro 1, permitindo uma análise descritiva das evidências apresentadas em cada publicação.

É relevante destacar que a escolha de uma abordagem descritiva foi fundamentada na natureza exploratória do estudo e na diversidade dos dados encontrados na literatura. Essa metodologia permitiu uma síntese eficiente das informações, oferecendo uma visão abrangente das evidências disponíveis sobre o uso de opioides em crianças com câncer.

Ao adotar essa metodologia, visamos proporcionar uma base sólida para a discussão subsequente, garantindo a integridade e a validade das conclusões que fundamentam nossas recomendações na prática clínica.

O estudo aprofundou-se nas implicações clínicas inerentes à administração de opioides em neonatos e crianças, considerando as nuances do desenvolvimento pediátrico. Crianças, desde neonatos, apresentam características metabólicas distintas em comparação com adultos, influenciando diretamente na farmacocinética e farmacodinâmica dessas substâncias.

A maturação de enzimas, variações na concentração de água corpórea, pH nos compartimentos corporais e desenvolvimento de receptores são fatores que contribuem para essa disparidade. Consequentemente, a prescrição de psicofármacos, incluindo opioides, deve ser criteriosa, considerando a intensidade e a origem da dor, conforme sugerido por Golan (2009).

A farmacocinética, abrangendo absorção, distribuição, metabolismo e excreção, e a farmacodinâmica, relacionada aos efeitos terapêuticos e adversos, foram abordadas como componentes cruciais na compreensão do manejo seguro e eficaz dos opioides em pacientes pediátricos (Dipiro et al., 2007).

Destacamos que, apesar do conhecimento sobre as implicações clínicas, a subtratagem da dor em unidades neonatais de terapia intensiva persiste em níveis preocupantes. Esse cenário pode ser atribuído à falta de conhecimento sobre a anatomia e

fisiologia da transmissão dolorosa em neonatos, além das preocupações relacionadas à administração de opioides e seus potenciais efeitos adversos, conforme evidenciado por Hall et al. (2009).

A origem da dor nas crianças com câncer, como citado anteriormente, são distintas ocasionadas na maioria por cirurgia, o próprio tumor, efeitos adversos da quimioterapia, inflamação, Radioterapia e outros (Zernikow, et al., 2005, 2008), o que define muitas vezes qual é a conduta que deve ser realizada.

As recomendações do Ministério da Saúde para o uso de escalas de avaliação da dor, considerando-a como um quinto sinal vital, reforçam a importância da avaliação sistemática da dor em neonatos e crianças. Essa abordagem multidimensional é crucial para mitigar os desafios clínicos e promover a administração adequada de opioides, assegurando uma atenção integral à dor pediátrica desde os primeiros dias de vida.

Diante desses desafios, é imperativo que os profissionais de saúde estejam capacitados e atualizados, não apenas na farmacologia dos opioides pediátricos, mas também na compreensão das particularidades clínicas e fisiológicas que moldam a resposta à dor nessa população vulnerável. Essa abordagem abrangente é essencial para garantir o alívio eficaz da dor e melhorar a qualidade de vida de neonatos e crianças enfrentando condições dolorosas, como o câncer.

A análise dos resultados reforça a urgência de uma abordagem apropriada na administração de opioides em crianças com câncer, juntamente com uma mudança fundamental na percepção desses medicamentos. Historicamente, tem-se hesitado em utilizar opioides devido a preocupações sobre efeitos adversos, impactos na expectativa de vida e potencial para abuso.

É imperativo superar essas reservas, especialmente diante da constatação de que a maioria das crianças com doença oncológica avançada enfrenta dor até os últimos dias de vida. A noção de que opioides causam efeitos adversos intoleráveis deve ser revista à luz das evidências apresentadas. Albano e Odom (2013) destacam a necessidade de modificar essa percepção, enfatizando a relativa segurança e eficácia dos opioides quando administrados de maneira apropriada.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) preconiza uma abordagem graduada para o manejo da dor, conhecida como a "escada analgésica". Essa abordagem inclui a aplicação de analgésicos não opioides, opioides fracos e, quando necessário, opioides fortes, adaptando-se à intensidade da dor avaliada (Silva, 2018). A codeína, por exemplo, é sugerida como uma escolha para dores leves a moderadas, sendo administrada em associação com não opioides, como o paracetamol.

A compreensão de que os opioides são ferramentas valiosas no arsenal terapêutico, quando utilizados de forma criteriosa, é de extrema importância. A falta de manejo adequado da dor resulta em quase 80% das crianças internadas em unidades neonatais de terapia intensiva sendo subtratadas, conforme apontado por Hall et al. (2009). A recomendação do Ministério da Saúde de incorporar a análise da dor como um quinto sinal vital, destaca a importância de uma abordagem sistemática e regular.

Assim, instamos a comunidade médica a reavaliar e redefinir a percepção em relação aos opioides em pediatria. A resistência infundada à sua administração pode resultar em sofrimento desnecessário para as crianças, comprometendo sua qualidade de vida. A mudança de paradigma é essencial para assegurar que os profissionais de saúde estejam preparados para oferecer o tratamento adequado, garantindo alívio eficaz da dor e promovendo o bem-estar de crianças com câncer.

Os estudos analisados evidenciam uma considerável variedade nas concentrações plasmáticas de opioides em crianças, destacando a complexidade da farmacocinética nessa população. No estudo de Bouwmeester et al. (2003), por exemplo, a administração de morfina em neonatos e crianças de 0 a 3 anos revelou influência da idade sobre as concentrações plasmáticas do opioide.

Recomenda-se a associação de infusão basal e bolus intermitente para a analgesia pós-operatória, visando evitar a privação do opioide e reduzir o estresse nos pacientes pediátricos. A combinação dessas duas formas de administração baseia-se em achados que indicam maior estabilidade nas concentrações plasmáticas quando comparadas às formas isoladas de infusão ou bolus (Bouwmeester et al., 2003).

Essa variabilidade nas concentrações plasmáticas ressalta a necessidade de estratégias de administração individualizadas, levando em consideração fatores como idade, tipo de procedimento e características específicas do paciente. A abordagem de Gottschling et al. (2005), utilizando sedação com midazolam/propofol e ketamina para procedimentos invasivos em crianças com câncer, destaca-se como uma alternativa eficaz, embora associada a efeitos adversos.

Além disso, é crucial reconhecer que a maioria das crianças com doença oncológica avançada sente dor até os últimos dias de vida. A utilização de opioides, portanto, não se limita a intervenções pós-operatórias, mas abrange uma gama mais ampla de situações clínicas. A adoção de estratégias flexíveis e adaptáveis é fundamental para garantir que as concentrações plasmáticas sejam mantidas dentro de faixas terapêuticas, proporcionando alívio adequado da dor em diferentes cenários.

Diante dessa complexidade, é imperativo que os profissionais de saúde estejam familiarizados com as diversas estratégias de administração de opioides em pediatria, compreendendo as implicações dessas escolhas na eficácia e segurança do tratamento. A variedade nas concentrações plasmáticas destaca a importância de uma abordagem personalizada, considerando a heterogeneidade dessa população e as especificidades de cada situação clínica.

A gestão eficaz da dor em crianças com câncer envolve não apenas a administração adequada de opioides, mas também estratégias de sedação que visam otimizar o conforto do paciente em procedimentos invasivos. Diversos estudos, como o conduzido por Gottschling et al. (2005), exploram o uso de sedação com midazolam/propofol e ketamina, revelando eficácia em procedimentos invasivos.

O tratamento farmacológico para Gottschling et al. (2005) e Ellis et al. (2007) tem grande relevância com a utilização de opióides (morfina, fentanil e codeína), sendo que em um deles é acompanhado de sedativo (Propofol/Ketamine) e anestésico tópico e em outro acompanhado de opióides (fentanil, morfina, codeína), não opióides (ibuprofeno, acetaminofeno) anestésico tópico e apoio dos pais, ambos utilizados na realização de procedimento invasivo, como punção lombar, obtendo curiosamente, segundo os autores, resultados de eficácia nos dois tipos de abordagem para manejo da dor.

No entanto, é vital considerar os efeitos adversos associados a essas estratégias, como amnésia total ou parcial, contenção física necessária e episódios de vômitos prolongados pós-procedimento, conforme evidenciado por Gottschling et al. (2005). A escolha entre diferentes agentes sedativos deve ser baseada não apenas na eficácia analgésica, mas também na segurança global do paciente, levando em conta sua condição clínica específica.

Além disso, a pesquisa destaca a necessidade de cautela no uso de codeína e tramadol em crianças, especialmente na faixa etária inferior a 12 anos, devido à variabilidade metabólica que pode predispor a overdoses fatais. Mesmo em crianças acima de 12 anos, fatores como obesidade, apneia obstrutiva do sono ou doença pulmonar grave devem ser considerados, acentuando o risco de complicações respiratórias graves.

A sedação paliativa intermitente, empregando benzodiazepínicos ou neurolépticos, apresenta-se como uma opção viável no ambiente domiciliar. No entanto, a sedação paliativa contínua e profunda demanda um ambiente hospitalar, permitindo a titulação adequada das medicações e reavaliações clínicas frequentes (Academia Nacional de Cuidados Paliativos, 2012).

A individualização das estratégias de sedação e controle da dor é crucial, considerando não apenas a natureza do procedimento, mas também as características específicas de cada paciente. A escolha entre diferentes agentes sedativos deve ser guiada pela avaliação cuidadosa dos riscos e benefícios, garantindo a segurança e o bem-estar da criança com câncer. Essa abordagem personalizada é essencial para otimizar os resultados clínicos e minimizar os efeitos adversos associados às intervenções sedativas e analgésicas em pediatria oncológica (Academia Nacional de Cuidados Paliativos, 2012).

A gestão da dor em crianças com câncer durante as horas noturnas apresenta desafios adicionais, como destacado por McCarthy (2004) e Menossi (2004). A falta de padronização na assistência farmacológica e o fechamento das farmácias durante a noite podem resultar na indisponibilidade de medicamentos analgésicos, comprometendo a continuidade e a eficácia da terapêutica analgésica.

No contexto brasileiro, Menossi (2004) aponta que a assistência noturna muitas vezes é prestada por médicos plantonistas que não têm familiaridade completa com o histórico do paciente, o que pode impactar negativamente nas decisões de tratamento. A falta de continuidade na equipe médica noturna ressalta a necessidade de estratégias que assegurem uma assistência farmacológica ininterrupta e efetiva durante todas as horas do dia. Menossi também cita a importância da interdisciplinaridade que deve ser atendida por diferentes dimensões, evitando a fragmentação, e sim a interligação dos cuidados visando a totalidade do ser assistido apoiado no conceito de “dor total”.

O uso de tratamento não farmacológico deve ser estimulado como parte integral da assistência ao paciente pediátrico com câncer, e direcionado de acordo com as necessidades individuais de cada criança (Silva, 2006). A intervenção sob a dor das crianças com câncer deve incluir medidas farmacológicas como determinado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) com o uso da escada analgésica que inclui aplicação de analgésicos não opioides, opioides fracos e opioides fortes de acordo com a intensidade da dor avaliada. A codeína é um analgésico de eleição para dor leve a moderada que pode ser administrada em associação com um não opióide (Paracetamol) e não é aconselhável a administração parenteral. Senão for alcançada a analgesia esperada, pode-se suspender este opióide e buscar outra alternativa terapêutica mais potente (Silva, 2006).

A origem da dor nas crianças com câncer é distinta ocasionada em sua maioria por cirurgia, o próprio tumor, efeitos adversos da quimioterapia, inflamação, radioterapia e outros (Zernikow, et al., 2008), o que define muitas vezes qual é a conduta que deve ser realizada. A afirmação de Mc Grath e Finley (1998) de que “muitas medições de dor têm sido desenvolvidas e validadas, porém não estão sendo integradas à prática clínica” é evidenciada quando analisamos os estudos acima onde, apenas 24%, cita a avaliação como intervenção da dor, nesses as escalas mais utilizadas são escala visual analógica, escala de faces.

Sobre a interação complexa entre a administração de opioides e as implicações toxicológicas no manejo da dor em crianças com câncer. Os resultados demonstram que em casos de pacientes pediátricos em cuidados paliativos, existe a predominância de polifarmácia, combinados seis medicamentos com a prescrição frequente de opioides e benzodiazepínicos (Canteiro et al, 2022).

No âmbito da toxicologia de opioides em crianças com câncer, a escolha criteriosa de agentes analgésicos desempenha um papel central no manejo da dor, especialmente quando esta atinge níveis moderados a intensos ou se mostra resistente a analgésicos não opioides. Nesse contexto, Mattos e Carvalho (2020) destacam a morfina como a opção mais frequentemente empregada, beneficiando-se de sua eficácia bem estabelecida e relativa segurança. Disponível em diversas formulações, incluindo via oral, sublingual, subcutânea, intravenosa, retal e intratecal, a morfina figura como um componente essencial na farmacoterapia pediátrica contra a dor oncológica. Com propriedades únicas, o fentanil apresenta um início de ação e duração mais breves em comparação com a morfina, destacando-se em procedimentos invasivos que exigem sedação consciente e analgesia. Já a metadona, por demandar administração menos frequente, é uma opção que, embora ofereça benefícios, requer titulação cuidadosa devido à sua distribuição e eliminação singulares, fatores que podem resultar em acúmulo e toxicidade (Mattos & Carvalho, 2020).

O diagnóstico inicial da overdose é guiado pela anamnese do paciente ou do acompanhante, combinado com a avaliação dos sinais e sintomas apresentados. É crucial para o médico da Atenção Primária à Saúde (APS) reconhecer esses sinais e sintomas para encaminhar o paciente com suspeita de overdose de forma segura para o atendimento de emergência, onde cuidados adequados podem ser prestados, incluindo a manutenção das vias aéreas e a estabilização clínica.

No tratamento da overdose de opioides, é essencial garantir suporte ventilatório adequado, corrigir a hipotensão e gerenciar o edema pulmonar. O uso de naloxona é recomendado em todos os casos suspeitos de overdose de opioides e deve ser revisado imediatamente se não houver resposta clínica adequada. Além disso, é importante avaliar a temperatura corporal do paciente e reverter possíveis convulsões induzidas por meperidina com o uso de naloxona. Em caso de intoxicação, caracterizada por sedação, alteração do humor e miose, é crucial buscar atendimento médico de emergência, garantindo o estabelecimento das

vias aéreas e o monitoramento cuidadoso até que o quadro clínico esteja estabilizado. Essas recomendações são válidas para profissionais de saúde em todos os níveis de assistência. (Associação Brasileira de Psiquiatria, Sociedade Brasileira de Patologia Clínica e Medicina Laboratorial, Sociedade Brasileira de Medicina de Família e Comunidade, 2012).

Além disso, a pesquisa de Wang et al. (2003) destaca uma prática surpreendente de profissionais que utilizam placebos para "diminuir" a dor em crianças com câncer durante o tratamento noturno. Isso evidencia a importância de um protocolo de cuidados direcionado ao controle da dor, promovendo práticas éticas e baseadas em evidências, mesmo durante o período noturno. Outros tratamentos são citados como radioterapia local, bloqueio neurolítico, acupuntura, anestesia local, que também são discriminados e estão longe de fazer parte da realidade chinesa de abordagem da dor na criança com câncer.

Em termos de enfrentamento familiar, estratégias eficazes são cruciais para apoiar tanto a criança quanto seus familiares. Sales et al. (2012) e Duarte, Zanini e Nedel (2012) enfatizam a importância do suporte familiar, social e espiritual. Estratégias de enfrentamento abrangem a preservação da integridade familiar, suporte mútuo, desenvolvimento espiritual e a troca de experiências entre familiares.

A fé é destacada como um fator crucial para o equilíbrio emocional e aceitação da doença, proporcionando a força necessária para enfrentar os desafios associados ao câncer infantil. A formação de redes de apoio entre famílias também é salientada como uma forma eficaz de superar os desafios cotidianos da hospitalização de uma criança com câncer (Duarte, Zanini e Nedel., 2012).

Em conclusão, a gestão da dor em crianças com câncer requer abordagens específicas para garantir uma terapêutica analgésica consistente e efetiva. Além disso, estratégias de enfrentamento familiar desempenham um papel fundamental no apoio emocional e na adaptação às complexidades do tratamento oncológico pediátrico. A implementação de protocolos de cuidados direcionados ao controle da dor e o fortalecimento das redes de apoio podem contribuir significativamente para melhorar a qualidade de vida de crianças com câncer e suas famílias durante o período noturno.

4. Considerações Finais

A abordagem científica e personalizada na administração de opioides em crianças com câncer é uma necessidade premente, considerando a complexidade da terapêutica analgésica e as particularidades dessa população vulnerável. Ao explorar cada tópico, delineamos desafios significativos que permeiam essa prática clínica.

Iniciamos contextualizando a administração de opioides em crianças com câncer, destacando os desafios inerentes a essa abordagem específica. A metodologia e extração de dados revelaram a necessidade de estudos abrangentes e sistematizados para orientar práticas mais eficazes.

As implicações clínicas e desafios na administração de opioides em neonatos e crianças foram discutidos, ressaltando a importância de considerar as peculiaridades fisiológicas e farmacocinéticas nessa faixa etária. Destacamos a necessidade de uma mudança de percepção para superar barreiras e garantir uma abordagem adequada.

Exploramos a variabilidade nas concentrações plasmáticas e estratégias de administração, enfatizando a importância da individualização do tratamento. As estratégias de sedação e controle da dor foram abordadas, evidenciando a complexidade envolvida na escolha e administração de agentes analgésicos. Além disso, enfrentamos os desafios noturnos na gestão da dor e a importância do apoio familiar. A falta de padronização na assistência farmacológica durante a noite e o papel crucial das estratégias de enfrentamento familiar foram ressaltados.

A administração de opioides em crianças, embora seja uma prática comum no controle da dor pediátrica, carrega consigo riscos significativos de toxicidade. A metabolização variável e imprevisível desses medicamentos em crianças pode resultar em efeitos adversos graves, incluindo depressão respiratória, sedação excessiva, e até mesmo overdose fatal. Além disso, a falta de padronização na dosagem e na administração desses medicamentos em ambientes pediátricos aumenta ainda mais o risco de

eventos adversos. É crucial que os profissionais de saúde estejam cientes desses perigos e adotem medidas rigorosas de monitoramento e manejo da dor, priorizando a segurança e o bem-estar das crianças em tratamento.

Concluimos que a busca incessante por práticas mais eficazes e seguras, adaptadas ao contexto específico das crianças com câncer, é imperativa. A implementação de protocolos direcionados ao controle da dor, a consideração das particularidades noturnas e o fortalecimento das redes de apoio familiar são elementos-chave para avançar na gestão da dor em pediatria oncológica.

Adicionalmente, sugere-se que futuros trabalhos explorem a eficácia de estratégias de prevenção de tolerância e dependência opioides específicas para o público pediátrico. Além disso, investigações aprofundadas sobre os efeitos a longo prazo do uso de opioides em crianças com câncer podem fornecer insights valiosos para o desenvolvimento de protocolos de tratamento mais seguros e eficazes. A análise de dados de registros longitudinais e estudos de coorte poderia contribuir para uma compreensão mais abrangente do impacto desses medicamentos ao longo do tempo. Por fim, estudos que explorem intervenções educacionais inovadoras e estratégias de treinamento para profissionais de saúde podem fortalecer ainda mais a segurança no manejo da dor em pacientes pediátricos com câncer.

Referências

- Academia Nacional de Cuidados Paliativos. (2012). Manual de cuidados paliativos ANCP.
- Albano, E. A., & Odom, L. F. (2013). Supportive care in pediatric oncology. *Curr Opin Pediatr*, 5(1), 131-7.
- Almeida, I. D. (2021). *Metodologia do trabalho científico* [recurso eletrônico]. Ed. UFPE.
- Associação Brasileira de Psiquiatria, Sociedade Brasileira de Patologia Clínica e Medicina Laboratorial, Sociedade Brasileira de Medicina de Família e Comunidade. Abuso e Dependência dos Opióides e Opiáceos. (Out 2012). Participantes: Bicca C, Ramos FLP, Campos VR, Assis FD, Pulchinelli Jr A, Lermnen Jr N, Marques ACPR, Ribeiro M, Laranjeira RR, Andrada NC.
- Bouwmeester, N. J., van den Anker, J. N., Hop, W. C., Anand, K. J., & Tibboel, D. (2003). Idade e efeitos relacionados à terapia nas necessidades de morfina e nas concentrações plasmáticas de morfina e seus metabólitos em bebês no pós-operatório. *Ir. J Anaesth* (Inglaterra), 90, 642-52.
- Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. (2001). ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (4a ed.), INCA.
- Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. (2015). Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil. INCA.
- Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. (2008). Câncer da criança e adolescente no Brasil: dados dos registros de base populacional e de mortalidade. INCA.
- Cantero, M. J. P., et al. (2022). El final de vida em pacientes atendidos por equipos de cuidados paliativos pediátricos. *Anales de Pediatría*, 96(5), 394-401.
- Constance, J. E., et al. (2017). Pharmacokinetics, pharmacodynamics and pharmacogenetics associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and opioids in pediatric cancer patients. *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology*, 13(7), 715-724.
- Dipiro, J. T., Spruil, W. J, Blouin, R. A, & Prumemer, J. M. (2007). Concept in Clinical Pharmacokinetics. American Society of Health-System. *Pharmacyst*, 4th ed.
- Duarte, M. L. C., Zanini, L. N., & Nedel, M. N. B. (2012). O cotidiano dos pais de crianças com câncer e hospitalizadas. *Revista Gaúcha Enfermagem*, 33(3), 111-118.
- Ellis, J. A., et al. (2007). Pain Management Practices for Lumbar Punctures: Are we consistent? *Journal of Pediatric Nursing*, 22(6), 479-487.
- Golan, D. E. (2009). *Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia* (2a ed.). Guanabara Koogan.
- Gottschiling, S., et al. (2005). Propofol Versus Midazolam/Ketamine for procedural Sedation in Pediatric Oncology. *Journal Pediatric Hematol. Oncol.*, 27, 471-476.
- Hall, R. W., & Shbarou, R. M. (2009). Drugs of choice for sedation and analgesia in the neonatal ICU. *Clin Perinatol*, 36(2), 215-26.
- Instituto Nacional de Câncer (Brasil). (2008). Câncer da criança e adolescente no Brasil: dados dos registros de base populacional e de mortalidade. Rio de Janeiro: INCA.
- Maior, M. da C. L. S., Osorio-De-Castro, C. G. S., & Andrade, C. L. T. de. (2017) Internações por intoxicações medicamentosas em crianças menores de cinco anos no Brasil, 2003-2012*. *Epidemiologia e Serviços de Saúde, Brasília*, 26(4), 771-782.
- Mattos, D. W., & Carvalho, J. L. (2020). Principais Questões sobre Cuidados Paliativos em Pediatria. Portal de Boas Práticas em Saúde da Mulher, da Criança

e do Adolescente, Instituto Nacional Fernandes Figueira, Fundação Oswaldo Cruz.

McCarthy, P., et al. (set. 2004). Managing Children's cancer pain in Morocco. *Journal of Nursing Scholarship*, 24, 11-14.

Menossi, M. J. (2004). A complexidade da dor da criança e do adolescente com câncer hospitalizados e as múltiplas dimensões do seu cuidar. Biblioteca Virtual de Teses e Dissertações da Universidade São Paulo. São Paulo, 140 p.

Melo, G. M., et al. (2014). Escalas de avaliação de dor em recém-nascidos: revisão integrativa. *Rev paul pediatr*, 32, 395-402.

OMS. (2019). WHO Guidelines on the Pharmacological Treatment of Persisting Pain in Children with Medical Illnesses.

Parreira, P. P. (2010). *Abordagem para o Manejo da Dor na Criança com Câncer*.

Prodanov, C. C., & Freitas, E. C. (2013). Metodologia do trabalho científico: métodos e técnicas da pesquisa e do trabalho acadêmico. Novo Hamburgo, Rio Grande do Sul: Ed. Feevale. <https://www.feevale.br/Comum/ídiias/0163c988-1f5d-496f-b118-a6e009a7a2f9/E-book%20Metodologia%20do%20Trabalho%20Cientifico.pdf>

Leal, E. L. (2022). Avaliações de episódios de dor e respostas farmacológicas analgésicas em pacientes oncopediátricos: um estudo retrospectivo de qualidade do serviço. São Paulo.

Sales, C. A., et al. (2012). O impacto do diagnóstico do câncer infantil no ambiente familiar e o cuidado recebido. *Revista Eletrônica de Enfermagem*, 14(4), 841-849.

SBED. (2022). Uso off label de analgésicos em pediatria. A dificuldade de translação do conhecimento à prática. *Jornal dos Comitês*.

Silva, Y. P. & Silva, J. F. da. (2006). *Dor em pediatria*. Guanabara Koogan.

Silva, G. R., Freitas, E. C., Silva, R. S., Milagres, M. P., & Boery, R. N. S. O. (2020). Constipação induzida por opioides em cuidado paliativo: o estado da arte. *Rev. Pesqui*, 12, 1116-1124.

Silveira, R. A., Oliveira, I. C. S. (2011). O cotidiano do familiar/acompanhante junto da criança com doença oncológica durante a hospitalização. *Revista Rene*, 12(3), 532-539.

Zemikow, B., et al. (2008). Stop the pain! A nationwide quality improvement programme in paediatric oncology pain control. *European Journal of Pain*, 12, 819-833.

Wang, X. S., et al. (2003). Pediatric cancer Pain Management Practices and Attitudes in China. *Journal of Pain and Symptom Management*, 26(2), 748-759.