Caro Editor e Revisores:

Os autores estão muito gratoos pelas revisões e pela melhoria impulsionada ao artigo, com as mesmas.

**#10500 Revisor A: Gestão da dor oncológica em situações específicas**

Questão 1

Proponho revisão de todo o artigo no que concerne aos erros e à simplificação de frases (poupança de palavras).

*Resposta: Foi efetuado; alterações referidas no texto.*

Questão 2

• pág 2, resumo, introdução, linha 3: “incluem a analgésicos”

• pág 2, resumo, métodos, “os autores fizeram”. Substituir por “fez-se”.

• Pág 5, proponho começar com “A analgesia farmacológica O tratamento analgésico farmacológico é referenciado como parte integrante da estratégia do tratamento

antitumoral e do tratamento paliativo em fases mais avançadas da doença”

• Pág 5, “a prescrição e a aplicação de analgesia é são muitas das vezes dificultadaS ou mesmo impossibilitadas

*Resposta: Foi efetuado; alterações referidas no texto.*

Questão 3

• Qual a diferença entre efeitos laterais (surge 7 vezes no texto principal), adversos (5 vezes) e secundários (1 vez)? Não é melhor unificar e usar uma abreviatura (EA, p.e.)?

*Resposta: Foi uniformizado e colocada abreviatura; alterações referidas no texto.*

Questão 4

• Na pág 9, linha 4, abreviem: “NoS doenteS com SNG e no doente com ou PEG é possível administrar”

• Na pág 9, 2º parágrafo, abreviem “Na retirada não deverá ser administrado opióide de ação prolongada até pelo menos 12 h após retirada do selo.

*Resposta: Foi efetuado; alterações referidas no texto.*

Questão 5

• No corpo do texto aparecem 13 repetições de “libertação imediata”. Proponho abreviatura LI, ou outra.

*Resposta: Foi uniformizado e colocada abreviatura; alterações referidas no texto.*

Questão 6

Título

Não é informativo. Não reflecte o conteúdo do manuscrito.

O artigo não é sobre a gestão de dor oncológica, pois esta vai além das medidas farmacológicas.

Neste artigo fala-se de opioides e do seu uso em circunstâncias particulares. O título deve

reflectir tal.

Ademais deve existir rigor na tradução para inglês. Na página 1 (pág 1) aparece “special”. Na

pág 2 “particular”. A melhor tradução de situações será “settings”?

*Resposta: O título foi alterado em português e inglês; alterações referidas no texto.*

Questão 7

Resumo/abstract

Deve ser melhorado. A introdução está bem. Métodos também.

Os resultados não são convincentes. Um trabalho tão exaustivo não pode ser condensado num resultado que descreve simplesmente os opioides existentes em Portugal.

As conclusões não reflectem os objectivos nem são baseadas nos resultados.

*Resposta: O resumo foi reformulado; alterações referidas no texto.*

Questão 8

As keywords não são termos MESH. “Impairment” não aparece associado a fígado ou rim. Deve ser “comorbidity”. Deve ser “dysphagia”. Proponho juntar “cancer pain”.

*Resposta: Foi efetuado; alterações referidas no texto.*

Questão 9

1-Introdução

O 1º e 4º parágrafos (e subsecções) nada acrescentam. Este trabalho não é sobre avaliação da dor nem sobre as barreiras do seu tratamento. É sobre opioides e situações particulares. A derivação afasta dos objectivos propostos pelos autores.

Seria bom falar de: i) prevalência; ii) subtratamento; iii) uso adequado do tratamento da dor oncológica. Com artigos recentes. Proponho:

i) van den Beuken-van Everdingen MH, Hochstenbach LM, Joosten EA, Tjan-Heijnen

VC, Janssen DJ. Update on prevalence of pain in patients with cancer: systematic review and meta-analysis. J Pain Symptom Manage. 2016;51(6):1070-1090.e9. doi:

10.1016/j.jpainsymman.2015.12.340

ii) Reis-Pina P, Lawlor PG, Barbosa A. Adequacy of cancer-related pain management and predictors of undertreatment at referral to a pain clinic. J Pain Research. 2017;10:2097–2107. DOI: 10.2147/JPR.S139715

iii) Reis-Pina P, Lawlor PG, Barbosa A. Cancer-related pain and the optimal use of

opioids. Acta Med Port. 2015;28(3):376-81.

*Resposta: Foram acrescentados os pontos necessários; alterações referidas no texto. Foram incluídas novas referências.*

Questão 10

2-Material e métodos

O 1.º parágrafo não se reporta a Material nem métodos. É um resultado.

*Resposta: Foi alterado; alterações referidas no texto.*

Questão 11

3-Resultados

O 1.º parágrafo não é resultado. Ficaria bem este texto como 1º parágrafo da introdução.

*Resposta: Foi alterado; alterações referidas no texto.*

Questão 12

No 3 parágrafo dizem que “Para pacientes sem via oral disponível, a via SC representa uma alternativa possível no domicílio (ver abaixo).” Por que razão não consideram também a via

transdérmica?

*Resposta: Essa frase foi eliminada; alterações referidas no texto.*

Questão 13

Não entendo o que fazem no meio do texto dos resultados os títulos das Tabelas 1 e 2.

*Resposta: Essa frase foi eliminada; alterações referidas no texto.*

Questão 14

Esperava nesta parte uma síntese dos achados representados nas ditas tabelas, uma congregação de factos que relacionassem a tab 1 a 2. Os que sobressaiam e que autores acham fundamentais. Dever-se-ia tornar esta parte mais clara e convincente.

*Resposta: Foi efetuado; alterações referidas no texto. Contudo quanto ao sumário da tabela 1 e 2, os autores não foram exaustivos, dado que ambos os revisores pediram um encurtamento e simplificação do artigo.*

Questão 15

3.1-Disfagia

No final do primeiro parágrafo, pág 8, dizem “em bólus repetidos a cada 4 horas”. As normas

(NCCN e ESMO) referem PRN de 1-1h.

*Resposta: Essa frase foi eliminada; alterações referidas no texto.*

Questão 16

Na pág 10, o 1º parágrafo (iniciado na 4 linha), o 2.º e o 3.º – como os próprios autores afirmam logo no começo da linha 4 – saem fora dos objectivos indicados na pág 6. Donde, devem ser eliminados. Idem, em relação às 4 últimas linhas da pág 10.

*Resposta: Essa frase foi eliminada; alterações referidas no texto.*

Questão 17

3.2-Insuficiência hepática

É mencionada 16 vezes no texto. Deve ser abreviada por IH ou outra.

*Resposta: Foi uniformizado e colocada abreviatura; alterações referidas no texto.*

Questão 18

Na pág 11, 4º parágrafo, no fim, propõe-se “quer quantitativamente, quer e qualitativamente”.

*Resposta: Foi alterado; alterações referidas no texto.*

Questão 19

Deve ser retirado o título da Tabela 3 do fim desta secção.

*Resposta: Foi alterado; alterações referidas no texto.*

Questão 20

3.3-Insuficiência renal

É mencionada 16 vezes no texto. Deve ser abreviada por IR, ou outra.

*Resposta: Foi uniformizado e colocada abreviatura; alterações referidas no texto.*

Questão 21

Deve ser retirado o título da Tabela 4 do fim desta secção.

*Resposta: Foi alterado; alterações referidas no texto.*

Questão 22

Formulações de acção imediata

Deveria existir uma secção que falasse deste assunto. Seria uma oportunidade para esclarecer dúvidas de muitos médicos. A dor irruptiva é uma coisa. A dor incidental é outra. Vejam a este propósito:

• Reis Pina P. Controlo da dor em Cuidados Paliativos. In: Barbosa A, Reis Pina P,

Tavares F, Neto IG, Eds. Manual de Cuidados Paliativos. 3ª ed. FMUL; 2016:74-8.

Os fármacos idealmente desenhados para a dor irruptiva são os fentanilos: transmucoso, sublingual, película. A morfina injectável também, porém as formulações orais de morfina estão destinadas à dor incidental.

*Resposta: Alguns aspetos comentados pelo revisor foram incluídos no texto. Contudo não foi criada uma nova secção de dor irruptiva, dado que ambos os revisores pediram um encurtamento e simplificação do artigo. Esse aspeto foi referido nas limitações do artigo . O tema poderá ser alvo de um artigo próprio, posterior, dirigido a esse tema.*

Questão 23

Deveriam aproveitar na discussão para falar da falta de fentanilo nasal, p.e. em Portugal e de outros opioides para rotação de opioides.

*Resposta: Foi alterado; alterações referidas no texto.*

Questão 24

Discussão

Não há uma verdadeira discussão que explique os achados.

Aqui poderiam ser colocados os parágrafos 1, 2, 3 e 6 da Conclusão, secção da qual estão deslocados.

*Resposta: Foi alterado; alterações referidas no texto.*

Questão 25

Não é mencionada a necessidade de outros trabalhos deste tipo e pontes para o futuro.

Limitações do estudo

Não são mencionadas.

*Resposta: Foi alterado; alterações referidas no texto.*

Questão 26

Conclusão

As conclusões devem estar relacionadas com os objectivos e ser baseadas nos resultados.

Desta secção apenas manteria o 5º parágrafo e as últimas 5 linhas.

O 4º parágrafo é da secção material e métodos.

*Resposta: Foi alterado; alterações referidas no texto.*

Questão 27

Referências

Não seguem as regras da AMP.

É indicado o mês da publicação, o que está incorrecto. Veja-se a Ref.2, entre outras.

Nas referências com 6 ou menos Autores devem ser nomeados todos. Tal não acontece. Veja-se a Ref.9, entre outras.

Não são usadas as abreviaturas das revistas do National Library of Medicine.

Não percebo a autoria da Ref. 19.

Não percebo a edição da Ref 23.

*Resposta: Foi alterado; alterações referidas no texto.*

Questão 28

A ref 31 é estranha. São mencionadas as pág 134-190; 229-241 e 315. Trata-se de um livro/monografia, com diferentes autores. Deve esta Ref. ser dividida em quatro:

• Pina PR. Tratamento Farmacológico da Dor Crónica. Fármacos não Opióides.

Analgésicos Opióides (em Doses Fracas). Capítulo V. In: Manual Dor Crónica. 2.ª ed.

Lisboa: Fundação Grünenthal; 2017: p. 123-51.

• Pina PR. Tratamento Farmacológico da Dor Crónica. Os Analgésicos Opióides (doses

fortes). Os Efeitos Adversos dos Opióides. Capítulo VI. In: Manual Dor Crónica. 2.ª ed.

Lisboa: Fundação Grünenthal; 2017: p. 155-98.

• Raposo MB. Administração da terapêutica. Capítulo VIII. In: Manual Dor Crónica. 2.ª ed.

Lisboa: Fundação Grünenthal; 2017: p. 229-38.

• Ritto C, Naves F, Rocha FD, Costa I, Diniz L Raposo MB, Pina PR, Milhomens R,

Faustino SA. Manual de Dor Crónica. 2.ª ed. Lisboa: Fundação Grünenthal; 2017. p.

315.

*Resposta: Os autores entendem que a divisão proposta representam uma triplicação da mesma referência – um manual – excedendo o número de referências recomendado.*

Questão 29

São citados 63 artigos.

Só há 24 citações (38%) visando artigos publicados nos últimos 5 anos.

Há 26 citações (41%) que dizem respeito as publicações com mais de 10 anos, algumas com cerca de 20 anos.

*Resposta: Foi alterado; novas referências forma introduzidas, mais recentes. Mas esse aspeto foi referido nas limitações do estudo.*

Questão 30

Tabelas

Usam abreviaturas de caps, comp, sol oral e outras. Não há qualquer menção por extenso destas nas notas de rodapé.

Explicar abreviatura CYP no fim da tabela.

*Resposta: Foi alterado; alterações incluídas na tabela em rodapé.*

Questão 31

TABELA 1

Mudaria o título. Neste estudo não são analisados os analgésicos de acção central, como

baclofeno ou duloxetina. Apenas são estudados os opioides. Então há que ser claro. Proponho:

“Analgésicos opioides: fármacos, formulações disponíveis e advertências”.

*Resposta: Foi alterado; alterações incluídas na tabela.*

Questão 32

Buprenorfina Segundo o RCM, a associação buprenorfina+noloxona só está aprovada para o tratamento de substituição da dependência de opiáceos. Não faz parte das guidelines do tratamento da dor oncológica. Deve ser retirada.

*Resposta: Foi retirado; alterações incluídas na tabela.*

Questão 33

Propõem µh/h com abreviatura, mas usam 20 µh por hora.

Na alínea c), o “c” está em maiúsculas.

*Resposta: Foi alterado; alterações incluídas na tabela.*

Questão 34

Fentanilo Discordo que possa “ser usado em dor neuropática”. Veja-se

o Derry S, Stannard C, Cole P,Wiffen PJ, Knaggs R, Aldington D, Moore RA.

Fentanyl for neuropathic pain in adults. Cochrane Database of Systematic

Reviews 2016, Issue 10. Art. No.: CD011605. DOI:

10.1002/14651858.CD011605.pub2.

*Resposta: Foi eliminado.*

Questão 35

Quando, em relação ao fentanilo para a dor irruptiva, dizem que podem ser usadas no máximo 4 doses, querem dizer de 6-6h? é que de cada vez pode ser feito 1-2 aplicações.

*Resposta: Esse aspeto foi complementado com essa informação; alterações incluídas na tabela.*

Questão 36

Hidromorfona Não percebo por que dizem que se deve começar com 8 mg (DDEM- dose diária equivalente de morfina de 40mg)? Por que não iniciar com 4mg (DDEM 20mg correspondendo a MST 10mg 12-12H)?

Existe um erro. É “síndromes com atraso…

Morfina Existe um erro. “a maioria dos doentes necessita de 200mg/dia…

A solução injectável está disponível nos ACES, se solicitarem às ARS. Pode ser usada nas USF e UCSP.

Tapentadol A última coluna termina com “..”

Tramadol A 1ª coluna começa com “- -”

Tramadol + Dexcetoprofeno

Devem citar o RCM “Tratamento sintomático de curta duração da dor aguda moderada a grave em adultos”.

Na última coluna há erro em “insuficiência”.

Há uma abreviação card.?

Tramadol + Paracetamol

Na última coluna a dose citada de paracetamol está errada; cada comprimido tem

325mg.

*Resposta: Foi tudo alterado; alterações incluídas na tabela.*

Questão 37

TABELA 2

Mudaria o título, pela razão indicada acima na Tabela 1.

Proponho: “Analgésicos opioides: interações farmacológicas”.

Buprenorfina Eliminava buprenorfina+noloxona.

A 3ª linha termina com CYP3A4. Esta vírgula deve sair.

Hidromorfona A ultima linha termina com “ -.”

Oxicodona Na 1ª linha é inibidores.

*Resposta: Foi alterado; alterações incluídas na tabela.*

Questão 38

TABELA 3

Mudaria o título, pela razão indicada acima na Tabela 1.

Proponho: “Analgésicos opioides e insuficiência hepática”.

Explicar abreviatura CYP no fim da tabela.

Codeína Metabolizada em morfina, sim; mas tem outros metabolitos.

Fentanilo EV Não contemplado nos Métodos. Assumem que apenas vão analisar os fármacos disponíveis em farmácia não hospitalar. Logo, deve ser eliminado.

Morfina Acumulo? Será “acúmulo” ou “acumulação”?

*Resposta: Foi tudo alterado; alterações incluídas na tabela.*

Questão 39

TABELA 4

Mudaria o título, pela razão indicada acima na Tabela 1.

Proponho: “Analgésicos opioides e insuficiência renal”.

Explicar ClCr no rodapé da tabela, ou por abreviatura logo na 1º linha, última coluna.

Fentanilo EV Retirar. Ver acima.

Hidromorfona Metabolitos ou metabólitos? Os primeiros aparecem 4 vezes, os segundo 6 vezes.

Quando dizem “Melhor tolerado que morfina em formulações de libertação imediata”, o que pretendem? Dizer que um fármaco retardado é melhor tolerado quem um imediato? É uma tautologia. Ou que a Hidromorfona imediata é melhor tolerada que a morfina imediata? É que a primeira não existe em Portugal.

Se não existe em Portugal por que dizem “Ponderar redução da dose nas formas injectáveis”?

*Resposta: Foi tudo alterado ou eliminado; alterações incluídas na tabela.*

Questão 40

Conflitos de interesses

Não mencionados, sobretudo em relação à indústria farmacêutica. São palestrantes de algum grupo; tiveram já investigações apoiadas pela indústria? Já foram nos últimos 3 anos?

*Resposta: Foi alterado e atualizado.*

Os mais sinceros agradecimentos.

Atenciosamente.

Cláudia Vieira