



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO

DISSERTAÇÃO – ARTIGO DE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA
Mestrado Integrado em Medicina

A DOR NO DOENTE ONCOLÓGICO

Maria Eduarda Ruiz Pena

Orientador

Dr. Franklim Peixoto Marques

Co-orientadora

Dra. Maria da Glória da Silva Ferreira

Porto, Junho 2013



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO

DISSERTAÇÃO – ARTIGO DE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA
Mestrado Integrado em Medicina

A DOR NO DOENTE ONCOLÓGICO

Maria Eduarda Ruiz Pena¹

Orientador

Dr. Franklim Peixoto Marques²

Co-orientador

Dra. Maria Glória da Silva Ferreira³

¹Estudante de Mestrado Integrado em Medicina

² Professor Auxiliar Convidado do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

² Assistente Graduado de Oncologia

³Assistente Graduada de Medicina Interna

Porto, Junho 2013

RESUMO

Apesar dos inúmeros avanços da medicina nas últimas duas décadas, a dor oncológica continua um sintoma importante e subtratado. A dor é provavelmente o sintoma mais receado, independentemente do tipo de cancro e o seu alívio é uma prioridade no tratamento oncológico.

Mais de metade dos doentes oncológicos têm um controlo insuficiente da dor e cerca de um quarto destes morrem com dor.

A dor pode estar associada tanto à doença como ao tratamento e o seu alívio é essencial desde a fase inicial da doença até ao final de vida do doente. O alívio efetivo da dor é possível através duma avaliação abrangente que identifique os aspetos físicos, psicológicos, sociais e espirituais, que serão o fundamento de intervenções multidisciplinares.

É objetivo desta revisão abordar as diferentes opções de tratamento disponíveis atualmente, focando os agentes farmacológicos, técnicas interventivas, modalidades cognitivas, psicossociais, físicas e integrativas para o alívio da dor bem como os seus potenciais efeitos adversos e formas de melhorar a sua eficácia através da otimização dos regimes terapêuticos. Os avanços feitos sugerem que cada vez mais as intervenções analgésicas sejam específicas e façam parte dum plano de tratamento individualizado de acordo com o curso da doença e as características do doente.

Palavras-chave: cancro, dor, opióides, adjuvante, terapias interventivas, cuidados paliativos

ABSTRACT

Despite tremendous progress in medicine during last couple of decades, cancer pain still remains an important and undertreated symptom. This is probably the most fearsome symptom regardless of cancer type and its relief has emerged as a priority in oncology care.

It was yet established that more than half of cancer patients have insufficient pain control, and about quarter of them actually die in pain.

Pain is associated with both the disease as well as treatment and its management is essential from the onset of early disease to the end-of-life care. Effective relief of pain is contingent upon a comprehensive assessment to identify physical, psychological, social, and spiritual aspects and as a foundation for multidisciplinary interventions

The main purpose on this review article is to provide comprehensive information about the different options available nowadays for treating cancer pain focusing on most widely used pharmacologic agents, cognitive, psychosocial, integrative and physical modalities and interventional techniques, their potential for adverse effects, and ways to increase the effectiveness of treatment maximally optimizing analgesic regimen and improving compliance.

The advances suggest that analgesic interventions tend to be part of an individualized plan of care that is appropriate throughout the course of illness and the characteristics of the patient.

Keywords: cancer, pain, opioids, adjuvant, interventional therapies, palliative care

INTRODUÇÃO

A dor é definida como uma experiência desagradável multidimensional que engloba vários componentes desde o sensorial até à própria emoção associada. Está associada a lesão tecidual real ou potencial.¹

A prevalência da dor oncológica varia de 33% em doentes após tratamento com intenção curativa a 59% em doentes em tratamento anticanceroso e até 64% na fase metastática.²

Existe evidência crescente que a sobrevivência nas doenças oncológicas está também ligada ao controlo da dor.³

Quase toda a dor oncológica é tratável. Apesar disto, a sua prevalência e o controlo inadequado têm-se mantido sem alterações nas últimas quatro décadas². Isto é particularmente relevante nos idosos.⁴

São diversas as barreiras implicadas no tratamento ineficaz da dor oncológica. Estas resumem-se em conhecimentos inadequados por parte dos profissionais, má avaliação da dor, crença de que os opióides são aditivos, prescrição inadequada e, mau controlo dos efeitos secundários.⁵

O alívio efetivo da dor implica uma avaliação abrangente que identifique os seus aspetos físicos, psicológicos,

sociais e espirituais e tem como fundamento intervenções multidisciplinares.⁶

Os objetivos do tratamento da dor incluem o seu alívio e prevenção, conhecimento dos efeitos secundários das terapêuticas, bem como manutenção e/ou aumento da qualidade de vida.⁷

Em 1986, a Organização Mundial da Saúde propôs uma estratégia para o tratamento da dor baseado numa *escada* da dor que possui três degraus, desde os não-opióides aos opióides de acordo com a intensidade da dor.⁸

A analgesia com opióides pode ser combinada com não-opióides como o paracetamol, anti-inflamatórios não esteróides e fármacos adjuvantes.⁹

A dor crónica como complicação do tratamento do cancro é muitas vezes mal diagnosticada e como consequente, inadequadamente tratada. Nos sobreviventes do cancro, a dor pode resultar de dano tecidual pelo cancro ou pelo tratamento e inclui três categorias fisiopatológicas: somática, visceral e neuropática. As síndromes de dor crónica associados ao tratamento do cancro são as neuropatias secundárias a cirurgia, radioterapia e quimioterapia.¹⁰

A dor relacionada ao cancro pode ser considerada como um dos principais problemas dos sistemas de saúde se

considerarmos que a incidência do cancro foi de 12 667 470 novos casos em 2008 e, baseado nas projeções, será superior a 15 milhões em 2020.¹¹

Mesmo com os grandes avanços no conhecimento dos mecanismos de ação dos fármacos opióides e outras terapias, a dor é de difícil controlo numa proporção significativa dos doentes. Para estes, os procedimentos interventivos podem ser apropriados. Estes incluem analgesia neuroaxial, bloqueio nervoso e técnicas destrutivas. Os principais tipos de dor tratados por estas técnicas são a neuropática e a óssea.¹²

Propõe-se avaliar a literatura científica sobre o tratamento da dor no doente oncológico em todas as suas dimensões. Serão definidos os princípios do seu tratamento que incluem a analgesia farmacológica com opióides, não opióides, adjuvantes, modalidades físicas, cognitivas, psicossociais e terapias interventivas. Serão ainda abordadas as barreiras no tratamento da dor em doentes idosos, com adições e em final de vida.

A DOR E O CANCRO

O cancro pode estar associado a diversos sintomas, a dor é um dos mais receados. Um tratamento oncológico de qualidade está associado a uma avaliação abrangente dos sintomas,

intervenções adequadas, controlo dos sintomas secundários e avaliação da sua eficácia.¹³

A dor oncológica é classificada como uma experiência biopsico-social¹⁴ e afeta cerca de 50% dos doentes em qualquer fase da doença, 75% dos doentes em fase avançada¹⁵, tendo sido estudada em relação às suas diversas características: causa (doença neoplásica 60%-80%, terapia 25%-20% e mista doença e ou terapia 10%-5%), mecanismo fisiopatológico (dor nociceptiva 50%-70%, dor neuropática 10%-30%, dor mista 20%-40%).¹⁶ A dor crónica é extremamente prevalente nos doentes com cancro.^{17,18}

Podemos classificar a dor relativamente aos mecanismos fisiopatológicos (nociceptivo – somática ou visceral e neuropático), duração da dor (crónica, aguda e persistente), etiologia (maligna e não-maligna) e localização anatómica.

A dor nociceptiva somática resulta de um dano tecidual com ativação de nociceptores que inervam a pele, mucosas, ligamentos, pequenas articulações, músculos e tendões e geralmente é caracterizada como sendo bem localizada.

Os nociceptores respondem a estímulos térmicos, vibração, estímulos e estímulos químicos libertados

pelos tecidos em resposta à privação de oxigénio, destruição ou inflamação.

A dor nociceptiva visceral geralmente manifesta-se sob a forma de cólica, ocorre nos órgãos ocos, mesentério, cápsulas e alguns órgãos parenquimatosos.^{1,2}

A dor neuropática pode surgir devido a dano do nervo, por infiltração tumoral, toxinas associadas aos tumores, toxinas relacionadas com o tratamento ou dano cirúrgico.³

Qualquer processo que cause dano nervoso, seja metabólico, traumático, infeccioso, isquémico, tóxico ou mediado pelo sistema imune pode resultar em dor neuropática. Pode também ser causada por compressão nervosa ou transmissão anormal de estímulos dolorosos pela medula-espinhal e pelo cérebro. A dor neuropática pode ser periférica (lesão direta do nervo periférico, raiz do gânglio dorsal) ou central (lesão direta do sistema nervoso central), e Nem sempre é possível uma distinção clara.^{4,5}

A dor neuropática associada ao cancro pode ocorrer sob a forma de síndromes paraneoplásicas neurológicas, que não associada à presença de metástases ou infiltração direta do sistema nervoso, sendo a manifestação mais frequente a neuropatia periférica.

Os doentes com neuropatia paraneoplásica podem ser divididos em

dois grupos: os com sinais e sintomas predominantemente por perda de grandes fibras com disestesia, parestesia, ataxia sensorial e por vezes dor, ou por perda predominante de fibras pequenas que leva a dor neuropática marcada, muitas vezes com hiperalgesia e alodínia.^{6,7}

Outras síndromes de dor neuropática ligada ao cancro resultam da infiltração direta do tumor ou de metástases dos nervos, plexos ou sistema nervoso central. Um exemplo é a compressão medular que ocorre em aproximadamente 5-10% dos doentes oncológicos. A dor resulta da metástase para o corpo vertebral ou expansão direta do tumor ao espaço epidural⁸

A dor neuropática pode ocorrer como efeito secundário ou complicação da terapêutica do cancro. Durante as intervenções cirúrgicas, os nervos periféricos podem ser lesados. A dor neuropática crónica é referida por 25-50% dos doentes após toracotomia e 26-60% após cirurgia do cancro da mama.⁹

A radioterapia pode levar a alterações fibróticas dos nervos e plexos periféricos e dor neuropática, que nalguns casos se inicia apenas meses ou anos após o tratamento.

A dor neuropática induzida pela quimioterapia é a complicação neurológica mais prevalente e o

principal efeito secundário que leva à limitação da dose acumulativa de alguns dos agentes anticancerosos, como a oxaliplatina. A incidência varia entre 10-100%. Esta variação depende de muitos factores, como tipo de fármaco, idade, dose cumulativa, intensidade da dose, duração, coadministração de outros fármacos neurotóxicos e neuropatia pré-existente.

A neuropatia pós-quimioterapia pode afetar as fibras nervosas A e C. Os sintomas das fibras A são parestesia, perda de motricidade fina, diminuição da propriocepção e perda progressiva dos reflexos tendinosos. Os danos às fibras C levam à dor em queimadura e perda de percepção térmica e nociceptiva. A dor pode ser tão intensa que impede os doentes de prosseguir com o tratamento.¹⁰

O herpes-zoster é mais frequente em doentes oncológicos que na população geral devido à imunossupressão. Aproximadamente 25-50% dos doentes desenvolvem nevralgia pós herpes-zoster.¹¹

A dor pode também ser mista com características neuropática e nociceptiva. Noutras situações, a dor tem características somáticas, viscerais e neuropáticas ao mesmo tempo ou em tempos. Exemplos incluem o trauma

tecidual e nervoso associado a queimaduras e cancro.

A classificação da dor quanto à duração pode ser aguda a que dura menos de 30 dias, e crónica mais de 3 meses. Estas definições são arbitrárias e não essenciais para a estratégias de tratamento. A manifestação e causas destes dois tipos podem sobrepor-se e os factores fisiopatológicos são independentes da duração da dor.

A distinção entre dor aguda e crónica pode ser problemática. A dor aguda geralmente tem início súbito, é severa em intensidade, surge após um dano tecidual, e geralmente tem curta duração e desaparece após a resolução da lesão.¹

A dor crónica é contínua ou recorrente e persiste por muito tempo.¹² Pode iniciar-se como dor aguda e persistir por longos períodos ou recorrer por persistência do estímulo nódico ou exacerbação repetida do dano tecidual. Pode surgir e persistir sem que seja encontrado um mecanismo fisiopatológico ou doença médica.

A dor crónica pode afetar negativamente todos os aspetos da vida diária incluindo atividade física, trabalho, padrão de sono, interações familiares e relações sociais, levando a ansiedade, depressão, insónia, fadiga e flutuações de humor.

A dor eruptiva ou episódica caracteriza-se por um aumento temporário da intensidade da dor pré-existente, e G geralmente tem início súbito, severa e de curta duração. Podem ocorrer vários episódios no mesmo dia e é muito comum em condições malignas.^{13,14}

A classificação etiológica da dor, tem pouca relevância para o mecanismo ou tratamento da dor, dividindo-a em maligna e não maligna. A classificação anatômica é por localização corporal da dor ou função anatômica do tecido afetado.

A localização e função anatômica apenas estão relacionadas com a dimensão física da dor e não com o mecanismo subjacente.¹⁵

AValiação da Dor Oncológica

A avaliação abrangente da dor é essencial para assegurar o seu tratamento de forma correta. Uma má avaliação leva frequentemente a um mau controlo da mesma.

Na presença de dor, deve-se avaliar, sempre que possível, a sua intensidade, através de escalas visuais analógicas, verbais ou numéricas.¹⁶ Ver figura 1.

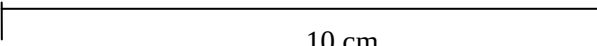
A idade avançada e a presença de capacidades comunicacionais limitadas ou atraso cognitivo podem tornar difícil o doente reportar a intensidade da dor.

Nos doentes com demência avançada, podem ser utilizadas ferramentas como The Assessment of Discomfort in Dementia Protocol (ADD)¹⁷, Checklist of Non-verbal Pain Indicators (CNPI)¹⁸ e Pain Assessment in Advanced Dementia scale (PAINAD)¹⁹. Nos que estão entubados e/ou inconscientes ou outras incapacidades de comunicar podem ser utilizadas a Behavioral Pain Scale (BPS)²⁰, Critical Care Pain Observation Tool (CPOT).²¹

Quando os défices cognitivos são severos, a observação de comportamentos associados à dor e desconforto (expressão facial, movimentos corporais, vocalizações, alterações na interação social ou nas rotinas) são uma estratégia alternativa para a avaliação da dor (não da sua intensidade).^{22,23}

Estão disponíveis na literatura diversas escalas observacionais mas nenhuma delas está validada em diferentes línguas.²⁴

O *stress* psicossocial está largamente associado à dor oncológica e deve ser avaliado. Este pode amplificar a perceção da dor e ser exacerbado pelo seu mau controlo.

Figura 1. Utensílios validados de avaliação da dor	
Escala analógica visual	
Nenhuma dor	 10 cm A pior dor possível
Escala verbal	
•	Nenhuma 1
•	Muito ligeira 2
•	Ligeira 3
•	Moderada 4
•	Grave 5
•	Muito grave 6
Escala numérica	
Nenhuma dor	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 A pior dor possível
Adaptado de: C.I. Ripamonti, E. Bandieri, F. Roila. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. Annals of Oncology 2011.	

É essencial avaliar todos os componentes do sofrimento, do físico até ao psicológico.²⁵

Quando a escala numérica de avaliação da dor apresenta um valor superior a 0, devemos iniciar uma avaliação abrangente que inclui o carácter, história natural (início, duração e percurso), intensidade, fatores agravantes e aliviantes, localização, padrão, tratamentos efetuados e resultados, e fatores psicossociais associados (stress, suporte familiar, risco para uso incorreto da medicação e significado da dor para o doente e para os que o rodeiam).^{26,27}

TRATAMENTO DA DOR ONCOLÓGICA

No tratamento da dor o doente deve possuir informação acerca da dor e do

seu controlo e deve ser encorajado a tomar parte ativa; O tratamento deve iniciar-se de acordo com a *escada* da dor da Organização Mundial de Saúde. Se a severidade da dor se acentuar deve-se avançar na *escada* da dor e não usar um analgésico da mesma potência, mas superior.

Todos os doentes com dor oncológica moderada a severa devem iniciar analgesia com opióides. Os analgésicos devem ser prescritos a tempos certos de acordo com a sua semivida e o doente deve possuir medicação extra para as exacerbações.²⁸

Um melhor conhecimento das propriedades farmacológicas e farmacocinéticas dos diferentes analgésicos tem contribuído para um aumento da sua eficácia e tolerabilidade. Alguns tipos de dor

respondem pior aos analgésicos opióides e não-opióides e o seu controlo pode ser melhorado com terapêuticas adjuvantes como os antidepressivos e anticonvulsionantes.

Os efeitos laterais da terapêutica podem requerer a utilização de antieméticos, laxantes, espasmolíticos, glucocorticóides e fármacos psicotrópicos.

Em determinadas situações o alívio da dor é melhor obtido quando se combina a terapia farmacológica e outras intervenções como a radioterapia, cirurgia e modalidades físicas e cognitivas. Tudo isto implica um tratamento individualizado da dor, no qual esta é considerada como um problema passível de ser eliminado ou, pelo menos, atenuado.²⁹

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

Os analgésicos opióides são atualmente o tratamento mais efetivo e apropriado da dor oncológica moderada a severa, sendo um tratamento de primeira-linha. Os seus efeitos laterais devem ser antecipados, monitorizados de perto e tratados.

Deve ser prescrita uma terapia de administração simples e de fácil controlo pelo doente ou pelo cuidador. A via oral parece ser a mais ajustada e

deve ser sempre a preferida, se bem tolerada.³⁰

O tipo de analgésico, a dose, e via de administração devem ser ajustados às necessidades de cada doente, dependem da intensidade da dor, e devem ser imediatamente ajustados para alcançar um equilíbrio entre o alívio e efeitos laterais. Ver tabela 1.

As doses de resgate são indicadas para a dor eruptiva, mas são inadequada para controlo das dores regulares.^{31,32}

Dor ligeira

No tratamento da dor ligeira (intensidade <3 de 10) estão indicados os analgésicos não-opióides como paracetamol ou um anti-inflamatório não esteroide (AINE). Ver tabela 2.

Os anti-inflamatórios não esteróides foram superiores ao placebo no alívio da dor oncológica ligeira em diversos estudos. Não existe evidência de segurança ou eficácia superior entre os diferentes anti-inflamatórios não esteróides.³³

O paracetamol e os anti-inflamatórios não esteróides são efetivos no tratamento da dor moderada e universalmente aceites como parte do tratamento da dor oncológica em qualquer degrau da escada da dor da OMS. O uso prolongado de anti-

inflamatórios não esteróides e inibidores seletivos da COX-2 deve ser monitorizado e revisto periodicamente devido ao risco de severa toxicidade, como: hemorragia digestiva, disfunção

plaquetária e insuficiência renal. Os inibidores seletivos da COX-2 podem aumentar o risco de eventos reações adversas trombóticas.³⁴

Tabela 1: Escala numérica da OMS

Escada analógica da OMS	Escala de classificação numérica	Analgesico de escolha
1 (dor ligeira)	<3 em 10	Paracetamol ou AINE
2 (dor ligeira a moderada)	3-6 em 10	Opióide fraco ±paracetamol ou AINE
3 (dor moderada a grave)	>6 em 10	Opióide forte ±paracetamol ou AINE

Adaptado de: C.I. Ripamonti, E. Bandieri, F. Roila. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines, Annals of Oncology 2011.

Tabela 2: Analgésicos não opióides para a dor ligeira (Grau I da OMS)

Substância	Apresentação	Tempo para início de ação (m)	Cuidado	Dose diária máxima
Paracetamol	Comp., supositórios, 500-1000 mg	15-30	Hepatotoxicidade	4 x 1000 mg
Acido acetilssalicílico	Comp. 500-1000 mg	15-30	Toxic GI, alergia, inib plaquetas	3 x 1000 mg
Ibuprofeno	Comp. 200-400-600 mg	15-30	Toxi GI e renal	4 x 600 mg
Ketoprofeno	Comp. 25-75 mg	30+	Toxi GI e renal	4 x 75 mg
Diclofenac	Comp. 25-50-75 mg	30-120	Toxi GI e renal	4 x 50 mg
Acido mefenâmico	Cápsulas 250-500 mg	30+	Toxi GI e renal	4x500 mg
Naproxeno	Comp 250-500 mg	30+	Toxi GI e renal	2 x 500 mg

Adaptado de: C.I. Ripamonti, E. Bandieri, F. Roila. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines, Annals of Oncology 2011.

Dor ligeira a moderada

Tradicionalmente, estes doentes eram tratados com uma combinação de paracetamol, ácido acetilsalicílico ou AINE mais um opióide fraco como codeína, diidrocodeína, tramadol ou propoxifeno.³⁰ Ver tabela 3.

A escolha dos analgésicos para tratamento da dor do segundo degrau da *escada* da OMS (dor ligeira a moderada) possui alguns aspetos controversos, pois não foi encontrada diferença significativa entre os analgésicos não-opioides isolados e a sua combinação com opioides *minor*.³⁵

Estudos não-controlados mostraram que a eficácia da terapêutica analgésica no segundo degrau da *escada* da OMS tem um limite de 30-40 dias para a maioria dos doentes e tende a ser necessário subir para o terceiro degrau devido analgesia insuficiente, mais do que pelos efeitos secundários.³⁶ Outra limitação do uso dos opioides fracos é a *dose teto* a partir da qual não aumenta a eficácia, mas apenas o aparecimento de efeitos laterais. Muitos autores propõem a abolição do segundo degrau da *escada* da dor, em favor de opioides fortes em baixas doses.^{37,38}

Dor moderada a severa

Os opioides fortes são a base do tratamento analgésico da dor oncológica

moderada a severa (terceira degrau da *escada* da OMS). Ver tabela 4. Nalguns países, o alívio da dor é dificultado pelas barreiras na acessibilidade aos opioides.

A morfina, metadona, oxicodona, hidromorfona, fentanil, alfentanil, buprenorfina, heroína, levorfanol e oximorfona são os opioides fortes mais usados na Europa.^{39,40} Nos últimos anos, nalguns países a utilização de oxicodona, e fentanil e buprenorfina em pensos tem aumentado.⁴¹ Não existe grande evidência de eficácia e tolerabilidade muito superior dos outros opioides comparativamente com a morfina. Em muitos países, a morfina por via oral é usada em Unidades de Cuidados Paliativos como fármaco de eleição no tratamento da dor oncológica moderada a severa devido à sua eficácia, tolerabilidade e baixo preço. A morfina é o único opióide considerado essencial na lista dos fármacos da OMS para o tratamento da dor no adulto e na criança.⁴²

O analgésico de primeira linha para a dor moderada a severa é a morfina oral. Apesar da via oral ser a preferida, alguns doentes com dor severa, que necessitam de alívio imediato, podem necessitar de opioides por via parenteral, usualmente intravenosa ou subcutânea..

Tabela 3: Opióides fracos para dor ligeira a moderada (Degrau II da OMS)					
Substância	Apresentação	Efectividade relativa comparada com morfina oral	Duração de acção (h)	Dose diária máxima	Dose início sem pré-tratamento
Di-hidrocodeína	Comp. libert. modificada 60-90-120 mg	0,17	12	240 mg	60-120 mg
Codeína	Comp 15-30-60 mg	0,1-02	4-6	360 mg	15-60 mg
Tramadol	Gotas 100 mg/ml; cápsulas 50 mg	0,1-0,2	2-4	400 mg	50-100 mg
	Comp. libert.modificada 100-150-200 mg		12	400 mg	50-100 mg
Adaptado de: C.I. Ripamonti, E. Bandieri, F.Roila. Management of cancer pain: ESMO Clinical Praticte Guidelines, Annals of Oncology 2011.					

Tabela 4: Comparação de opióides para dor moderada a grave (degrau III da OMS)				
Substância	Via	Efetividade relativa comparada com a morfina oral^a	Dose máxima diária	Dose inicial sem pré-tratamento
Sulfato de morfina	Oral	1	Sem limite superior ^b	20-40 mg
Morfina	I.V.	3	Sem limite superior ^b	5-10 mg
Oxicodona	Oral	1,5-2	Sem limite superior ^b	20 mg
Hidromorfona	Oral	7,5	Sem limite superior ^b	8 mg
Fentanil transdérmico	TTS	+ 4 ^c	Sem limite superior ^b	12 ng/h ^d
Buprenorfina	Oral	75	4 mg	0,4 mg
Buprenorfina	I.V.	100	3 mg	0,3-06 mg
Buprenorfina transdérmica	TTS	+ 4 ^c	140 ng/h	17,5-35 ng/h
Metadona	Oral	4-8-12 ^e	Sem limite superior ^b	10 mg
Nicomorfina	Oral	1	20 mg	5 mg
Nicomorfina	I.V.	3	20 mg	5 mg
^a A efectividade relativa varia consideravelmente na literatura publicada e entre os doentes individuais. Mudança para outros opioides deve, assim, ser feita cautelosamente com uma redução de dose do opioide prescrito de novo. ^b A dose máxima depende da taquifilaxia. ^c Calculada com conversão de mg/dia para ng/h. ^d Geralmente não usado como primeiro opioide (a dose de 12 ng/h corresponde a cerca de 30 mg de morfina oral diária) ^e O factor 4 para dose de morfina diária < 90 mg, factor 8 para doses de 90-300 mg, 12 para doses > 300 mg				
Adaptado de: C.I. Ripamonti, E. Bandieri, F.Roila. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines, Annals of Oncology 2011.				

.Se dada parentericamente, a dose equivalente da morfina é um terço da oral. O ratio de potência relativa da morfina oral para parenteral (não sujeita ao metabolismo da “primeira passagem”) pode variar de acordo com as circunstâncias nas quais é usada e entre indivíduos diferentes.^{43,44}

Quando convertemos a morfina de oral para parenteral, a dose deve ser dividida por três para obter o efeito equianalgésico, se bem que pode ser necessário um ajuste de dose.⁴⁵

A potência relativa da morfina oral para a intravenosa e subcutânea é entre 1:2 a 1:3.

Apenas alguns doentes selecionados (1-2%) com dor oncológica refratária a todas as estratégias convencionais e/ou efeitos laterais, associados a doses mais elevadas, requerem analgesia espinal.⁴⁶

Baseado em achados recentes, o papel dos opióides intraespinais ainda não está bem definido, sendo necessários mais estudos clínicos.⁴⁷⁻⁵⁰

A hidromorfona ou a oxycodona são alternativas eficazes à morfina oral, tanto em fórmula de libertação imediata como prolongada. O fentanil ou buprenorfina transdérmicos são reservados para os doentes cujas necessidades de opióides são estáveis. São o tratamento de escolha nos doentes

com disfagia, má tolerância à morfina e pouco colaborantes. A buprenorfina tem também um papel na terapia analgésica dos doentes com insuficiência renal em hemodiálise sem necessidade de redução da dose.^{51,52}

Já a metadona é uma alternativa válida mas, devido à grande variabilidade individual da semivida plasmática e da duração de ação, é ainda considerada como um fármaco a usar por médicos experientes. Os opióides fortes podem ser associados a analgésicos não-opióides.

Na presença de insuficiência renal, todos os opióides devem ser usados com cautela e as suas doses e frequência reduzidas. A buprenorfina é o mais seguro na insuficiência renal crónica nos estadios 4 e 5 (taxa de filtração glomerular inferior a 30ml/min).⁵¹

Rotação e titulação dos opióides

A rotação de opióides é uma prática usada para melhorar o controlo da dor e/ou a tolerância. Apesar de não haver dados que a suporte totalmente, este procedimento deve ser considerado na prática clínica.⁵³ Esta requer familiaridade com as doses equivalentes dos diferentes opióides.³⁹

A rotação de opióides, em que um é substituído por outro, deve ser considerada quando o equilíbrio entre o

alívio da dor e os efeitos adversos não é satisfatório com a titulação apropriada do primeiro. Esta prática fundamenta-se na tolerância cruzada incompleta entre os opióides. As taxas de sucesso aparentes da rotação de opióides variam de 40-80%.^{54,55}

As doses de opióide devem ser tituladas para atingirem o mais rapidamente possível o controlo adequado da dor. Através da titulação a dose do fármaco é aumentada de forma a obter um alívio da dor com um grau aceitável de efeitos laterais. A morfina de libertação normal tem um tempo de semivida curto e está indicada durante a fase de titulação e para tratar episódios de dor eruptiva. A titulação endovenosa está indicada em doentes com dor severa.⁵⁶

Todos os doentes devem receber doses a horas certas com fornecimento de doses resgate para tratamento de exacerbações transitórias da dor. A dose resgate é geralmente equivalente a 10-15% da dose diária total. Se mais de quatro doses resgate por dia são necessárias, a dose do opióide base de libertação lenta deve ser adaptado. Os opióides com início rápido de ação e curta duração são preferidos para doses resgate. Na prática clínica é recomendada a titulação individual da dosagem com opióide de libertação

normal mais doses resgate para dor eruptiva. Após o período de titulação, os opióides de libertação lenta estão indicados. As doses regulares de opióides de libertação lenta devem ser ajustadas tomando em conta a quantidade total de opióide diário.

Efeitos secundários dos opióides

Existe evidência limitada que descreve os efeitos secundários dos opióides na dor oncológica e na dor crónica não oncológica. Segundo uma revisão sistemática recente, existem seis efeitos laterais mais recorrentes nos doentes tratados com opióides: obstipação, náusea, tonturas ou vertigem, vômitos e xerose ou prurido.⁵⁷ A evidência existente é relativa a efeitos laterais específicos e os números por vezes são confundidos pela presença de co-morbilidades e outras terapias.

A experiência clínica mostra que a presença de efeitos laterais depende também da etiologia da dor, se maligna ou não-maligna. Por exemplo, um doente com cancro avançado pode ser menos afetado pela sonolência induzida pelos opióides que um doente com dor crónica não oncológica que atribui um papel mais importante à funcionalidade.⁵⁸

No doente com cancro, os efeitos secundários mais relevantes dos

opioides são a obstipação, náuseas e vômitos, retenção urinária, prurido, alucinações, confusão, depressão respiratória, sedação, sonolência, tonturas, mioclonia e disforia.⁵⁹

As co-morbilidades e medicação que podem contribuir para a incidência e severidade dos efeitos laterais devem ser avaliadas, controlados e a medicação descontinuada se possível. A abordagem farmacológica para controlar estes efeitos inclui um regime poupador de opioides (adição de um AINE ou analgésico adjuvante), tratamento sintomático (ex. anti-eméticos), uso de antagonistas dos opioides para reverter diretamente o efeito (naloxona titulada em pequenas doses para a depressão respiratória) e rotação de opioides. Ver tabela 5.

A tolerância analgésica desenvolve-se mais lentamente com opioides que possuem uma eficácia intrínseca elevada, ou seja, que necessitam de uma dose mais baixa para ter o efeito desejado e assim com menos efeitos secundários.^{60,61}

Para a maioria dos opioides, não existe uma comparação a longo prazo entre eles que demonstre uma melhor tolerância de uns em relação a outro.⁶²

O fentanil transdérmico produz menos obstipação e tonturas que a morfina.⁶³

As diferenças entre os efeitos laterais podem residir nos metabolitos individuais de cada opioide. Alguns destes podem ter efeitos antianalgésicos, neuro excitatórios (normeperidina) ou os dois (morfina-3-glucuronide).⁶⁴

Terapêutica adjuvante da dor

O termo adjuvante refere-se a qualquer fármaco cuja indicação primária não é a dor mas que, possui propriedades analgésicas em algumas condições dolorosas. Apesar de poderem ser usados em monoterapia, são geralmente coadministrados com os analgésicos no tratamento da dor oncológica. Ver tabela 6. O termo co-analgésico é usado muitas vezes como sinónimo. Os adjuvantes são adicionados aos opioides no sentido de aumentar o alívio da dor na ausência de resposta adequada, permitindo uma redução da dose do opioide. Os adjuvantes englobam um grupo de fármacos muito diverso, com diferentes indicações primárias.

Tabela5: Principais efeitos secundários induzidos por opióides e o tratamento	
Efeitos secundários	Tratamento
Vômitos e náuseas	Antieméticos, metoclopramida, anticolinérgicos, rotação dos opióides
Prurido	Anti-histamínicos, antagonistas dos opióides, propofol ou antagonistas do 5-HT3; tratamentos não farmacológicos
Sedação	Descontinuação de outros tratamentos sedativos; rotação dos opióides; psicoestimulantes; donepezilo
Mioclonia	Rotação dos opióides, benzodiazepinas; relaxantes do músculo esqueléticos
Delírio	Rotação dos opióides, haloperidol, benzodiazepinas; anticolinesterase
Depressão respiratória	Naloxona (apenas em situações de emergência)
Obstipação	Tratamento profilático com amolecedor das fezes e estimulante intestinal; laxante não-absorvível (lactulose); metoclopramida; antagonistas dos opióides
Efeitos secundários de longo prazo	Sensibilidade à dor anormal: redução da dose de opióides. Hipogonadismo: testosterona ou terapia hormonal de substituição
Adaptado de: Carr DB, Eisenberg E, Friction JR, Giamberardino MA, et al. Opioid Side effects. IASP 2007;15(2).	

A seleção dos adjuvantes depende do tipo de dor (dor neuropática ou óssea), etiologia, impacto em termos funcionais e na qualidade de vida e comorbilidades presentes.⁶⁵⁻⁶⁸

Na dor neuropática, a melhor terapêutica é aquela que proporciona um alívio da dor com menores efeitos secundários possíveis. Três tipos principais de fármacos (anti-convulsionantes, opióides e anti-depressivos) juntamente com terapia tópica com lidocaína e capsaína mostraram ser eficazes na dor neuropática não oncológica.⁶⁹ Os anticonvulsionantes são frequentemente usados na dor neuropática oncológica. Um dos fármacos mais estudado é a

gabapentina, cuja eficácia noutras condições como neuropatia diabética e nevralgia pós-herpética está comprovada.⁷⁰ Este fármaco mostrou ser eficaz na dor oncológica neuropática.⁷¹ Outros anticonvulsionantes foram estudados mas ainda não provaram demonstrar eficácia, estes incluem a pregabalina, lamotrigina e ácido valpróico.^{72,73}

Os opióides têm eficácia comprovada na dor neuropática oncológica quer na de origem central quer na periférica.⁶⁹ Os anti-depressivos tricíclicos e os inibidores seletivos da recaptação da serotonina (SSRIs) demonstraram eficácia na neuropatia diabética e pós-herpética.⁷¹ -

Tabela 6: Analgésicos adjuvantes: principais classes	
Classe dos Fármacos	Princípios ativos
Antidepressivos	
Tricíclicos	amitriptilina, nortriptilina, desipramina
Inibidores da recaptação da serotonina	paroxetina , citalopram
Inibidores da recaptação da serotonina/dopamina	venlafaxina
Outros	bupropion
Corticosteróides	dexametasona , prednisona
Agonistas alfa-adrenérgicos	clonidina, tizanidina
Neurolépticos	olanzapina
Anticonvulsionantes	gabapentina , topiramato, lamotrigina carbamazepina , levetiracetam, fenitoína , ácido valpróico
Anestésicos locais	lidocaína, mexiletina
Antagonistas do recetor N-Metil-D-aspartato	ketamina, dextrometorfano, memantina, amantadina
Outros	baclofeno, canabinóides, psico-estimulantes
Calcitonina	
Bifosfonatos	pamidronato, ácido zolendróico, clodronato
Radiofármacos	estrôncio, samário
Relaxantes musculares	ciclobenzaprina , orfenadrina, carisoprodol, metaxalona, metocarbamol
Benzodiazepinas	diazepam, lorazepam , clonazepam
Octeótrido	
Anticolinérgicos	escopolamina, glicopirrolato
Adaptado de: Lussier D, Huskey AG, Portenoy RK. Adjuvant Analgesics in Cancer Pain Management. The Oncologist 2004; 9(5):571-59.	

O tratamento tópico (adesivo de lidocaína (5%) ou capsaína em alta concentração (8%)) mostraram eficácia e boa tolerância em doentes com neuropatia periférica e pós-herpética.⁶⁹ Os bifosfonatos são usados como parte do regime terapêutico da dor nos doentes com metástases ósseas. Fazem parte também da terapia da hipercalcemia e prevenção de eventos ósseos em doentes metástases ósseas.

Existe evidência que suporta a eficácia analgésica dos bifosfonatos em doentes com dor óssea por metástases.⁷⁴

A prescrição de bifosfonatos deve ser precedida por uma avaliação e tratamento dentário (devido ao risco de osteonecrose da mandíbula).^{75,76} Após, a primeira infusão endovenosa de bifosfonatos, a intensidade da dor pode aumentar e o uso de analgésicos como

paracetamol ou aumento da dose do analgésico basal pode ser necessário.

TRATAMENTO NÃO FARMACOLÓGICO

TERAPIAS INTERVENTIVAS

Mesmo com os inúmeros avanços no tratamento da dor oncológica, esta continua muitas vezes mal controlada. Isto levou à sugestão de que à escada da dor da OMS fosse acrescentado um degrau, o das técnicas interventivas.⁷⁷ Estas são ainda pouco utilizadas no tratamento multimodal da dor oncológica e foi sugerido que 8 a 11% dos doentes poderia beneficiar destas técnicas.⁴⁶ Um dos fatores impeditivos da sua aplicação é a escassez de tempo e recursos para o envolvimento dos especialistas da dor, geralmente anestesistas. O grande grupo de doentes que beneficia destes cuidados são aqueles que respondem mal às terapias sistémicas ou aqueles cuja titulação dos fármacos é evitada. Os dois principais tipos de dor tratáveis por estas técnicas são a dor neuropática e a óssea, embora outros tipos também podem beneficiar. Os procedimentos interventivos devem ser usados como complemento do tratamento analgésico multimodal, permitindo uma redução na dose dos fármacos e dos seus efeitos secundários.⁷⁸ Alguns dos doentes em

se aplicam estas técnicas estavam previamente tratados com altas doses de opióides, podendo entrar em abstinência com a sua redução. É necessário vigiar apertadamente estes doentes no período após aplicação da técnica e da redução da dose de opióides para prevenir a abstinência. A solução pode ser administrar metade da dose de opióides sistémico imediatamente após o procedimento e continuar a reduzir progressivamente. Na preparação para estas intervenções, é essencial obter o consentimento do doente, discutir os objetivos e potenciais efeitos laterais, envolvendo os cuidadores neste processo. Deve ser feito um exame neurológico, estudo da coagulação, contagem de plaquetas e neutrófilos.⁷⁹ Os procedimentos interventivos incluem analgesia neuroaxial, destruição espinal e radicular das fibras nervosas, anestesia local e técnicas destrutivas dos nervos periféricos.

Analgesia neuroaxial

Em situações nas quais o controlo da dor não é possível com os opióides sistémicos ou quando é limitado pelos seus efeitos laterais, pode ser útil a analgesia dos cornos posteriores da espinal medula através da administração por vias epidural ou intra-tecal. Geralmente são utilizados a morfina em

monoterapia ou associação. Estima-se que 1-3% dos doentes com dor oncológica podem beneficiar e estar aptos para esta terapia.⁸⁰ Nos últimos anos esta prática tem aumentado, com um número significativo de estudos a suportar o seu uso.^{79,81} Os opióides de uso espinal ligam-se aos recetores dos opióides nos cornos dorsais pré e pós sinápticos, modulando a transmissão dos impulsos dolorosos. As concentrações atingidas a este nível permitem que sejam utilizadas doses mais baixas.

Na administração epidural, o opióide deve ultrapassar a dura-máter e difundir-se no líquido cefalorraquidiano. Particularmente com os opióides lipossolúveis, esta resulta num *uptake* para os vasos epidurais e perda para a circulação sistémica. Assim, a dose necessária para administração epidural será superior à intra-tecal.

As doses equivalentes de morfina são 1 intra-tecal: 10 epidural: 100 E.V/S.C ou 300 oral. A morfina tem um início de ação mais demorado mas mais prolongado e permite uma melhor difusão rostral no LCR, aumentando o potencial analgésico e evitando a necessidade de ser administrada ao nível segmentar da dor. O fentanil e o sufentanil têm ação mais localizada e devem ser administrados mais perto do nível adequado. A administração

espinal de morfina fornece um alívio bom a excelente da dor com aumento da atividade e da qualidade de vida em doentes com dor oncológica intratável.⁸² É associada a um aumento da sobrevivência com aumento da mobilidade e da vigília, diminuição da anorexia e outros efeitos laterais.⁴⁸ Os opióides podem ser também administrados pelo sistema ventricular cerebral.⁸³ O efeito lateral mais temido é a depressão respiratória tardia, já a retenção urinária, prurido e perturbações endócrinas podem ocorrer na administração crónica. Uma complicação rara é a formação de um granuloma associado ao cateter⁷⁹, que é rara e associada à infusão de grandes doses de opióides e aumento da duração desta.

Anestesia local

O agente mais comum é a bupivacaína. Esta técnica é particularmente útil na dor neuropática. A combinação de opióides com anestésicos locais com ou sem clonidina pode oferecer sinergismo para permitir doses mais baixas de cada um e assim reduzir os efeitos laterais.⁸⁴ Uma potencial vantagem da adição de bupivacaína é o seu ligeiro efeito bacteriostático que pode ajudar a diminuir o risco de infeção.⁸⁵ Os

anestésicos locais podem, em doses elevadas, levar a fraqueza e perturbações sensoriais. Em baixas doses de 30-60mg/dia, isto pode ser evitado.⁸⁶

Bloqueio nervoso e técnicas destrutivas

O bloqueio nervoso é uma prática comum na medicina da dor e tem como alvo os nervos periféricos, aos nervos simpáticos e as raízes nervosas espinais. O bloqueio pode ser feito com anestésico local com ou sem corticosteroide, sendo que nos bloqueios anestésicos locais que abranjam o plexo braquial possa ser estendido pelo uso de técnicas de implante de cateter.⁸⁷ Apesar de ainda não haver forte evidência, técnicas como bloqueio epidural ou paravertebral com anestésico local e esteróide têm sido usadas na dor óssea vertebral de origem maligna.⁸⁸

Existe alguma evidência que a duração do benefício do bloqueio nervoso pode ser prolongada pela adição de corticosteróide⁸⁹ principalmente quando o nervo em si está associado ao processo patológico. Um bloqueio mais permanente do nervo pode ser obtido através de agentes neurolíticos ou com métodos termais usando o calor (ablação por

radiofrequência) ou frio (crioneurólise).⁹⁰ Os nervos danificados tendem a regenerar-se com o tempo, com potencial regresso da dor. Os agentes neurolíticos incluem fenol e etanol, e podem ter um grande potencial, principalmente quando usados em nervos somáticos invés dos nervos simpáticos. A crioneurólise usa uma sonda que pela expansão de óxido nítrico pressurizado na sua ponta leva a congelamento e formação de cristais no axónio. A ablação por radiofrequência é a destruição do tecido neural gerada pelo calor através da corrente de alta frequência, é usada para lesionar o SNS, especialmente na cordotomia percutânea. Uma modificação recente desta técnica é o uso da radiofrequência em pulso⁹¹ usada na nevralgia do gânglio trigeminal e no cancro da cabeça e do pescoço.⁹²

As duas principais áreas a ser interrompidas são o plexo celíaco e os nervos esplâncnicos e o plexo hipogástrico superior. O bloqueio do plexo celíaco é o que tem maior evidência, no alívio da dor do cancro do pâncreas e do abdómen superior. Várias abordagens têm sido reportadas para aceder ao plexo celíaco, as mais utilizadas são a transcrural posterior guiada por fluoroscopia bem como guiada por ecografia quer por via

percutânea quer endoscópica ou usando a via anterior com auxílio da tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM). Os efeitos laterais do bloqueio do plexo celíaco incluem diarreia, hipotensão postural temporária, dor lombar e disestesia. Outros mais severos incluem o déficit motor permanente, hematúria, hemorragia, dissecação da aorta e impotência.⁹³

A neurólise bilateral de L5 tem sido usada em substituição e é tecnicamente mais fácil. O bloqueio da cadeia simpática lombar tem sido usado na dor dos cânceros urológicos, dor renal e dor proveniente de isquemia severa dos MI.⁹⁴

Bloqueio axial neurolítico

O uso da neurólise espinal tem-se tornado menos comum, pelo crescente domínio da técnica da analgesia neuroaxial por infusão e pelos efeitos potenciais de bloqueio motor inadvertido e interferência com trânsito intestinal e função urinária.⁹⁵

Estimulação da espinal medula

Envolve a implantação de elétrodos no espaço epidural no nível associado a dor evocada pelo doente. O mecanismo é incerto mas é provável que funcione por recrutamento de mecanismos inibitórios. É pouco usada no contexto da dor oncológica.⁹⁶

Locais periféricos

O bloqueio de nervos periféricos tem interesse limitado na dor oncológica. Pode ser utilizado na analgesia de curta-duração, enquanto os outros procedimentos ainda não fizeram o seu efeito. Um exemplo é a implantação de cateteres no espaço interpleural que permite a difusão do anestésico na pleura parietal para anestésiar os nervos intercostais e pode ainda bloquear a cadeia simpática torácica e apófises laterais dos corpos vertebrais.

Trigger points miofasciais

O desenvolvimento destes pontos localizados nas áreas de contração dolorosa nos músculos esqueléticos é comum em doentes com dor oncológica. A infiltração com anestésico local pode promover um alívio prolongado da dor.⁹⁷

Metástases ósseas

Tem aumentado o uso de técnicas minimamente invasivas nas metástases ósseas. Exemplos são a injeção intralesional de corticosteroides⁹⁸, ou etanol guiada por TC⁹⁹, radiofrequência com ou sem cementoplastia¹⁰⁰ e acetabuloplastia.

As metástases vertebrais podem originar dor severa associada ao movimento que não cede a fármacos nem a radioterapia, o aumento da

vértebra por injeção de cimentos via percutânea tem sido cada vez mais utilizado.¹⁰¹

O benefício destas técnicas é explicado pelo tratamento do colapso vertebral mas também pela estabilização de microfraturas, destruição térmica ou citotóxica das células tumorais ou interferência com aporte sanguíneo ao tumor. É recomendado que doentes com dor vertebral difícil de controlar devem submeter-se a vertebroplastia se possível.

MODALIDADES FÍSICAS, COGNITIVAS E PSICOSSOCIAIS

Os doentes devem ser encorajados a permanecer ativos e participar no seu auto-cuidado, sempre que possível. Estas terapias são usadas tipicamente em conjunto com fármacos. Possuem o potencial de aumentar o controlo da dor pelo aumento da sensação de controlo do doente. A eficácia depende da participação do doente e da comunicação correta dos métodos.

Modalidades físicas

A fadiga generalizada, descondição e dor músculo-esquelética associados ao cancro podem ser melhorada por:

- Calor (contra-indicado em locais irradiados);

- Frio que reduz o edema mas que deve ser utilizado com precaução em doentes com doença vascular periférica ou em tecidos danificados pela radioterapia;
- Exercício para fortalecer os músculos, mobilizar as articulações, promover a coordenação e equilíbrio e, por fim, leva ao condicionamento cardiovascular;
- Reposicionamento quando o doente está imobilizado para aliviar a dor e prevenir úlceras de pressão;
- Imobilização no caso da dor aguda ou para estabilizar fraturas. As articulações devem ser mantidas em posições de máxima função. Deve ser evitada a imobilização prolongada;
- Estimulação nervosa elétrica transcutânea (TENS) que é aplicada nas fibras nervosas periféricas para inibir a transmissão da dor. Os doentes com dor ligeira a moderada podem beneficiar desta técnica de baixo risco.¹⁰²

A estimulação física tem efeitos mecânicos diretos nos tecidos e aumenta o relaxamento. As massas

tumorais não devem ser manipuladas de forma agressiva. A massagem reduz a dor pela redução dos níveis de cortisol, aumentando os de serotonina e dopamina, estimulando a libertação de endorfinas e estimulando a circulação sanguínea e linfática. Diminui a inflamação e edema.¹⁰³

A acupuntura funciona através da aplicação de agulhas, calor, pressão e outros tratamentos na pele em pontos específicos.

Intervenções cognitivas e comportamentais

São parte importante da abordagem multimodal da dor. Ajudam o doente a obter uma sensação de controlo e capacidade de *coping* para lidar com a doença e os seus sintomas.

As intervenções comportamentais podem reduzir significativamente o peso da dor e melhorar a qualidade de vida dos doentes oncológicos¹⁰⁷. Idealmente, estas intervenções devem corresponder às preferências do doente.¹⁰⁸ Quando introduzidas precocemente no decorrer da doença têm maior probabilidade de ter sucesso. Estas incluem técnicas simples de relaxamento que podem ser usadas nos episódios de dor breve e hipnose que pode ser usada para induzir o relaxamento e pode ser combinada com outras estratégias.¹⁰⁹ É efetiva no alívio

da dor nos doentes motivados e com boa capacidade de concentração.

Com a distração cognitiva o doente foca a atenção em estímulos que não a dor e emoções negativas. Pode envolver distrações internas como rezar e contar ou então externas como ouvir música, ver televisão, caminhar, ouvir alguém ler, entre outros. Os pensamentos negativos são substituídos por pensamentos e imagens positivas.

A musicoterapia funciona através do uso de intervenções ativas, adaptadas e recetivas baseadas na música com o objetivo de alcançar objetivos individuais através duma relação terapêutica com um profissional credenciado com a formação necessária.¹⁰⁴ Tem sido usada no alívio da dor aguda e crónica associada a procedimentos. Reduz a dor através de vias neuroanatômicas mútuas que são inibidas.¹⁰⁵

Estudos sugerem que as respostas emocionais à música ativam estruturas cerebrais associadas à recompensa, emoção e atenção, diminuindo a ativação de zonas associadas a eventos adversos.¹⁰⁶

Alguns doentes beneficiam de psicoterapia de curta duração fornecida por profissionais treinados. Aqueles cuja dor é mais difícil de controlar e que desenvolvem sintomas

depressivos ou de perturbações adaptativas devem ser referidos ao psiquiatra ou psicólogo para esclarecimento diagnóstico e tratamento. A relação entre o mau controlo da dor, depressão e ideação suicida não deve ser ignorada.

Educação do paciente e da família

Toda a informação sobre a dor, a sua avaliação e tratamento deverá ser dada ao doente e cuidador. Quer seja verbalmente ou em suporte escrito.¹¹⁰ Os prestadores de cuidados de saúde devem ter em consideração a interpretação que os cuidadores fazem da dor.¹¹¹ Os programas de intervenção educacional são baseados em princípios de aprendizagem nos adultos e incorporam o fornecimento de informação, treino de capacidades com acompanhamento de enfermeiros e apoio interativo.¹¹² Os parceiros devem ser encorajados a participar no tratamento da dor de modo a aumentar a eficácia do seu controlo.¹¹³

Grupos de apoio e aconselhamento pastoral

Porque muitos doentes beneficiam dos grupos de apoio, os clínicos deverão estar a par dos grupos locais ativos e oferecer essa informação. Os conselheiros pastorais podem ser uma fonte de suporte espiritual e social.

DOR ONCOLÓGICA EM TIPOS ESPECIAIS DE DOENTES

DOENTES COM ADIÇÃO

Os doentes medicados com opióides por longos períodos de tempo, normalmente apresentam dependência física (tolerância) que não pode ser confundida com dependência química

A dependência química é uma doença influenciada por fatores ambientais.

A tolerância é um estado de adaptação no qual a exposição ao fármaco induz a diminuição de um ou mais dos seus efeitos.

O uso abusivo das drogas ilícitas é pouco diagnosticado, e isto dificulta o tratamento da dor.¹¹⁴

Aproximadamente 90% das adições manifestam-se ao redor dos 35 anos. Devemos ter em mente que os doentes mais jovens são um grupo particularmente vulnerável, devido à faixa etária epidemiologicamente mais suscetível.¹¹⁵ Deve avaliar-se detalhadamente o padrão de uso, os efeitos positivos e negativos das substâncias utilizadas

De um modo geral, os doentes com dependência química negam essa situação, portanto, as informações colhidas através dos familiares são muito importantes.

O acompanhamento psiquiátrico desses doentes é fundamental, e o uso de medicamentos para o tratamento desses sintomas, como, por exemplo, antidepressivos e benzodiazepinas.

O opióide de escolha para tratar tais doentes é a metadona, com avaliações frequentes do quadro doloroso. O uso dos medicamentos adjuvantes e também os bloqueios neurolíticos são de importância no sucesso do tratamento.

Todos os doentes devem ser frequentemente avaliados.¹¹⁵

Além do acompanhamento psiquiátrico, devem ter acesso à fisioterapia, terapia ocupacional, terapia cognitiva e comportamental.

DOENTES IDOSOS

O tratamento da dor deve ter em consideração as alterações fisiológicas individuais que ocorrem com o envelhecimento em atenção à capacidade de resposta do organismo na presença de fármacos.

Os riscos e benefícios das opções de tratamento devem ser discutidos com o doente e sua família.

Muitas vezes o paciente oncológico idoso precisa ser submetido a procedimentos cirúrgicos de repetição.

O controlo insuficiente da dor no idoso pode levantar sérios problemas, destacam-se: a perda e fraqueza

muscular, ansiedade e depressão, diminuição na qualidade de vida. Todos estes representam pontos a ser considerados no tratamento da dor no idoso.

As dificuldades cognitivas e decorrentes da comunicação podem dificultar a adaptação ao tratamento.¹¹⁶

DOENTES EM FINAL DE VIDA

As abordagens analgésicas devem considerar sempre as possibilidades de vida, expectativas e qualidade de vida do doente, sem contudo limitar os recursos existentes ou submetê-los a critérios pessoais. O controlo da dor é uma das principais prioridades em cuidados paliativos. Segundo estudos, menos de 20% dos doentes com idades compreendidas entre os 65 e 74 anos que faleceram em hospitais receberam cuidados paliativos e tratamento correto da dor.¹¹⁷ A dor mostra-se como um dos sintomas mais debilitantes no final de vida. Deverá ser dada a máxima atenção à avaliação da dor com recurso a escalas visuais analógicas.¹¹⁸

O tratamento da dor deve envolver doses fixas e doses de resgate disponíveis para a dor eruptiva. O tratamento deverá ser individualizado. Cada doente possui um conjunto de sintomas com características únicas e deverá ser tratado de acordo.¹¹⁹

A sedação em final de vida pode ser dada num contexto de alívio do sofrimento do doente. Existem dois tipos de sedação que podem ser aplicados: a sedação paliativa que administra fármacos em doses e combinações para reduzir a consciência com o fim de aliviar os sintomas refratários com o consentimento explícito do doente ou do cuidador. Não é irreversível. A sedação terminal dada na agonia é a administração de fármacos para lograr o alívio do sofrimento físico e psicológico severo e refratário a outras medidas, mediante a diminuição profunda e previsivelmente irreversível da consciência do doente já próximo da morte.¹²⁰

CONCLUSÃO

Ao longo dos últimos anos, o alívio da dor tornou-se uma prioridade em Oncologia. Apesar dos inúmeros avanços, continua a haver barreiras ao tratamento adequado dos doentes. Estas barreiras podem ser associadas ao médico, ao doente ou ao tratamento.

Para os 1.5 milhões de doentes diagnosticados todos os anos com cancro, os 12 milhões sobreviventes e os 570.000 que irão morrer por ano, o alívio da dor é essencial.

Uma avaliação correta da dor é essencial e deve ser feita através de

ferramentas validadas para a população ou indivíduo. Em muitos centros, a avaliação da dor é inadequada o que resulta numa falha do tratamento. A única forma de tratar corretamente a dor é avaliando-a rotineiramente como um sinal vital, para que se torne visível e passível de ser tratada.

O tratamento da dor deve ser individualizado para cada doente e requer o conhecimento do tipo de cancro, terapias ou fármacos disponíveis, o metabolismo do doente e a tolerância aos fármacos. A reavaliação periódica da dor e da medicação é essencial para balancear a analgesia com os efeitos secundários. A abordagem deve ser multidisciplinar com a participação do cirurgião, oncologista, anestesista, enfermeiro, psicólogo, psiquiatra, radioterapeuta, fisioterapeuta, entre outros. Apenas com este trabalho conjunto é possível auxiliar o doente a ultrapassar o seu maior medo – a dor persistente.

Os opióides são, neste momento, os mais eficazes e apropriados na dor moderada a severa causada pelo cancro. Os seus efeitos secundários devem ser avaliados de perto e alternativas como terapia adjuvante e rotação de opióides devem ser consideradas para minimizar os efeitos colaterais mantendo eficácia analgésica.

O potencial dos fármacos adjuvantes no tratamento da dor oncológica tem crescido nos últimos anos. Estes fármacos são de grande importância nos doentes que respondem fracamente aos opióides. Os adjuvantes possuem atividade analgésica em diversos tipos de dor como a neuropática, músculo-esquelética e associada à obstrução intestinal.

Apesar da maioria dos doentes poder ter a sua dor aliviada através de opióides ou fármacos adjuvantes, existe uma minoria significativa na qual estes tratamentos são ineficazes ou acarretam efeitos secundários demasiado graves. Para estes doentes existem as técnicas intervencionais que desempenham um papel importante no controlo multimodal da dor. As técnicas são variadas e têm indicações precisas, sendo necessário um conhecimento atualizado por parte dos profissionais de saúde.

A complexidade do tratamento da dor oncológica é visível quando é necessário tratar doentes com características especiais como os idosos, doentes com adição ou doentes em final de vida. Todos possuem características e necessidades que os individualizam e a abordagem deverá ser cuidadosa tendo em conta os objetivos a atingir, a expectativa de vida do doente, os efeitos

laterais dos fármacos e os desejos do doente e da sua família.

A dor deve ser tratada como um todo desde a sua dimensão orgânica até à emocional, espiritual e social. É essencial que os profissionais de saúde aceitem a dor do doente e conheçam as várias formas de a aliviar, desfazendo mitos e crenças que existam sobre as terapias disponíveis, nomeadamente os opióides. Para isto deve haver uma atualização de conhecimento nessa área e formação para que o doente beneficie dos avanços científicos. Devem unir-se esforços entre médicos e outros profissionais de saúde para que o melhor tratamento seja alcançado em todas as fases da doença.

AGRADECIMENTOS

Pretendo aqui expressar a minha gratidão ao Dr. Franklim Marques, orientador deste trabalho, por todo o empenho e compreensão, contributo científico, disponibilidade e paciência.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Thienhaus O, Cole BE. Pain management: a practical guide. New York: CRC Press; 2002.
- 2 Loeser JD, et al. Management of Pain. Philadelphia : Lipincott Williams; 2001.

- 3 Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 2008; 70(18): 1630-5.
- 4 Haanpa a M, Treede RD. Diagnosis and classification of neuropathic pain. *IASP Clinical Updates* 2010: 1-6.
- 5 Ingelmo PM, Fumagalli R. Neuropathic pain in children. *Minerva Anesthesiol* 2004;70(5):393-398.
- 6 Oki Y, Koike H, Iijima M, Mori K, Hattori N, Katsuno M, et al. Ataxic vs painful form of paraneoplastic neuropathy. *Neurology* 2007; 69(6):564-72.
- 7 Koike H, Hanaka F, Sobue G. Paraneoplastic neuropathy: wide-ranging clinicopathological manifestations. *Curr Opin Neurol* 2011;24(5):504-10.
- 8 Ghiblio P, Gilbert MR. Neurologic complications of cancer and its treatment. *Curr Onco Rep* 2010;12(1):50-9.
- 9 Andersen KG, Kehlet H. Persistent pain after breast cancer treatment: a critical review of risk factors and strategies for prevention. *J Pain* 2011;12(7):725-56.
- 10 Visovsky C, Collins M, Abbott L, Aschenbrenner J, Hart C. Putting evidence into practice: evidence-based interventions for chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Clini J Oncol Nurs* 2007;11(6):901-13.
- 11 Miaskowski C, Cleary J, Burney R, Coyne P, Finley R, Foster R, et al. Guideline for the management of cancer pain in adults and children. *Glenview : American Pain Society* 2005.
- 12 Merskey H, Bugduk, N. Classification of Chronic Pain. Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definition of Pain Terms. *Seattle : IASP PRESS;* 1994.
- 13 Mishra S, et al. Breakthrough cancer pain: review of prevalence, characteristics and management. *Indian Journal of Palliative Care* 2009;15(1):14-18.
- 14 Svendsen, KB et al. Breakthrough pain in malignant and non-malignant diseases. a review of prevalence, characteristics and

- mechanisms. *European Journal of Pain* 2005; 9(2):195-206.
- 15 Turk DC, Okifuji A. *Bonica's management of pain*. Philadelphia : Liincott-Williams & Wilkins; 2001.
 - 16 Caraceni A, Cherny N, Fainsinger R et al. The Steering Committee of the EAPC Research Network. Pain measurement tools and methods in clinical research in palliative care: recommendations of an expert working group of the European Association of Palliative Care. *J Pain Symptom Manage* 2002;23(3):239-255.
 - 17 Kovach CR, Noonan PE, Griffie J, Muchka S, Weissman DE. The assessment of discomfort in dementia protocol. *Pain Manag Nurs* 2002;3(1): 16-27.
 - 18 Feldt KS. The checklist of non-verbal pain indicators. *Pain Management Nursing* 2000;1(1):13-21.
 - 19 Lane P, Kuntupis M, Macdonald S, et al. A pain assessment tool for people with advanced Alzheimer's and other progressive dementia. *Home Healthc Nurse* 2003;21(1):32-37.
 - 20 Payen JF, Bru O, Bosson JL, et al. Assessing pain in critically ill sedated patients using a behavioral pain scale. *Crit Care Med* 2001;29(12):2258-2263.
 - 21 Gélinas C, Johnston C, et al. Pain assessment in critically ill ventilated patient: validation of the Critical Care Pain Observation Tool and physiologic indicators. *Clin J Pain* 2007; 23(6):497-505.
 - 22 S Kaasalainen. Pain assessment in older adults with dementia using behavioural observation methods in clinical practice. *J Gerontol Nurs* 2007;33(6):6-10.
 - 23 American Geriatrics Society Panel on Persistent Pain in Older Persons. The management of persistent pain in older persons. *J Am Geriatr Soc* 2002;50(6):205-224.
 - 24 Van Herk R, van Dijk M, Baar FPM, Tibboel D, de Wit R. Observational scales for pain assessment in older adults with cognitive impairments or communication difficulties. *Nurs Res* 2007;56(1):34-43.

- 25 Zaza C, Baine N. Cancer pain and psychological factors: a critical review of the literature. *J Pain Symptom Manage* 2002;24(5):526-542.
- 26 Al-Atiyyat, HN. Cultural diversity and cancer pain. *J Hosp Palliat Nurs* 2009;11(3):154-164.
- 27 Azenwa MO, Ameringer S, Ward SE, Serlin RC. Racial and ethnic disparities in pain management in the United States. *J Nurs Scholarsh* 2006;38(3):225-233.
- 28 Cormie PJ, Nairn M, ,Welsh J. Control of pain in adults with cancer: summary of SIGN guidelines. *BMJ* 2008.
- 29 Rouviex B, Bauwens MC, Giroud JP. Treatment of different types of pain. *Bull Acad Natl Med* 1999;183(5):889-901.
- 30 Organization, World Health. Cancer Pain Relief. Geneva : World Health Organization, 1996.
31. Portenoy RK, Hagen NA. Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics. *Pain* 1990;41(3):273-281.
- 32 Mercadante S, Radbruch L, Caraceni A, et al. Episodic (breakthrough pain). Consensus Conference of an expert group of the European Association for Palliative Care. *Cancer* 2002;94(3):832-839.
- 33 McNicol E, Strassels S, Gouds L, Lau J, Carr D. NSAIDs or paracetamol, alone or combined with opioids for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;25(1).
- 34 Joint Formulary Committee. British National Formulary. London : British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 2007.
- 35 Eisenberg E, Berkey C, Carr DB, Mosteller F, Chalmers C. Efficacy and safety of nonsteroidal antinflammatory drugs for cancer pain: a meta-analysis. *J Clin Oncol*. 1994;12(12):2756-2765.
- 36 Ventafrida V, Tamburini M, Caraceni A, De Conno F, Naldi F. A validation study of the WHO method for cancer pain relief. *Cancer* 1987;59(4):850-856.
- 37 Marinangeli F, Ciccozzi A, Leonardi M, et al. Use of strong opioids in advanced cancer pain: a

- randomized trial. *J Pain Symptom Manage* 2004;27(5):409-416.
- 38 Mercadante S, Porzio G, Ferrera P, et al. Low morphine doses in opioid-naive cancer patients with pain. *J Pain Symptom Manage* 2006; 31(3):242-247.
 - 39 Ripamonti C, Bandieri E. Pain therapy. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009;70(2): 145-149.
 - 40 Ripamonti C, Bareggi C. Pharmacology of opioid analgesia: clinical principles. *Cancer pain Assessment and Management*. Cambridge : Cambridge University Press; 2010:195-229.
 - 41 Bandieri E, Chirarolanza A, Lui M, Magrini N, Marata AM, Ripamonti C. Prescription of opioids in Italy: everything but the morfine. *Ann Oncol* 2009;20(5):961-962.
 - 42 World Health Organization. Model List of Essential Drugs. Geneva : World Health Organization, 2007.
 - 43 Hanks GW, Hoskin PJ, Aherne GW, Turner P, Poulain P. Explanation for potency of oral morphine on repeated dosage? *Lancet* 1987;2(8561):723-725.
 - 44 Kaiko RF. The therapeutic equivalence of IM and PO administration of morphine - 1:3 or 1:6. *J Palliat Care* 1988;4(1-2): 64-66.
 - 45 Kalso E, Vainjo A. Morphine and oxycodone hydrochloride in the management of cancer pain. *Clin Pharmacol Ther* 1990;47(5): 639-664.
 - 46 Zech DFJ, Grond S, Lynch J et al. Validation of the World Health Organization guidelines for cancer pain relief: a 10-year prospective study. *Pain* 1995;63(1):65-76.
 - 47 Myers J, Chan V, Jarvis V, Walker-Dilks C. Intraspinal techniques for pain. management in cancer patients: a systematic review. *Support Care Cancer* 2010;18(2):137-149.
 - 48 Smith TJ, Staats PS, Deer T et al. Randomized clinical trial of an implantable drug delivery system compared with comprehensive medical management for refractory cancer pain: impact on pain, drug-related toxicity and survival. *J Clin Oncol* 2002;20(19):4040-4049.
 - 49 Kalso E, Heiskanen T, Rantio M, Rosenberg PH, Vainio A. Epidural

- and subcutaneous morphine in the management of cancer pain: a double-blind cross-over study. *Pain* 1996;67(2-3): 443-449.
- 50 Ripamonti, C. Randomized clinical trial of an implantable drug delivery system compared with comprehensive medical management for refractory cancer pain: impact on pain, drug-related toxicity and survival. *J Clin Oncol* 2003;20(19):2801-2802.
 - 51 Boger, RH. Renal Impairment: a challenge for opioid treatment? The role of buprenorphine. *Palliat Med* 2006;20(1):17-23.
 - 52 Mercadante S, Arcuri E. Opioids and renal function. *J Pain* 2004;5(1):2-19.
 - 53 Mercadante S, Brueta E. Opioids switching: a systematic and critical review. *Cancer Treat Rev* 2006;32(4):304-315.
 - 54 Houde RW, Wallenstein SL, Beaver WT. Evaluation of analgesics in patients with cancer pain. Oxford: Pergamon Press. 1966.
 - 55 Knotkova H, Fine PG, Portenoy RK. Opioid rotation: the science and the limitations of the equianalgesic dose table. *J Pain Symptom Manage* 2009;38(3):426-39.
 - 56 Harris JT, Suresh Kumar K, Rajagopal MR. Intravenous morphine for rapid control of severe cancer pain. *Palliat Med* 2003;17(3):248-256.
 - 57 Furlan AD, Sandoval JA, Mailis-Gagnon A, Tunks E. Opioids for chronic noncancer pain: a metanalysis of effectiveness and side-effects. *CMAJ* 2006;174(11):1589-94.
 - 58 Portenoy, RK. Management of common opioid side effects during long-term therapy of cancer pain. *Ann Acad Med Singapore* 1994;23(2):160-70.
 - 59 McNicol E, Horowicz-Mehler N, Fisk RA, Bennett K, Giaeli-Goudas M, Chew PW, Lau J, Carr D. Management of opioid side-effects in cancer-related and chronic noncancer pain: a systematic review. *J Pain* 2003;4(5):231.
 - 60 Mercadante, S. Opioid rotation for cancer pain: rationale and clinical aspects. *Cancer* 1999;86(9):1856-66.

- 61 Yaksh TL. Towards a New Pharmacotherapy of Pain. Towards a New Pharmacotherapy of Pain. Chichester and New York : John Wiley & Sons, 1991:157-179.
- 62 McQuay H. Opioids in pain management. Lancet 1999; 353(9171):2229-32.
- 63 Ahmedzai S, Brooks D. Transdermal fentanyl versus sustained-release oral morphine in cancer pain: preference, efficacy, and quality of life. The TTS-Fentanyl Comparative Trial Group. J Pain Symptom Manage 1997;13(5):254-261.
- 64 Quigley C. Opioid switching to improve pain relief and drug tolerability. Pennsylvania;2006.
- 65 Lussier D, Portenoy RK. Adjuvant analgesics in pain management. Textbook of Palliative Medicine, Third Edition. Oxford : Oxford University Press; 2003: 349-377.
- 66 Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC et al. Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. Arch Neurol 2003;60(11): 1524-1534.
- 67 Cherny NI, Portenoy RK. Cancer pain: principles of assessment and syndromes. Textbook of Pain, Fourth Edition. London : Churchill Livingstone, 1999:1017-1064.
- 68 Gonzales GR, Elliott KJ, Portenoy RK et al. The impact of comprehensive evaluation in the management of cancer pain. Pain 1991;47(2):141-144.
- 69 Baron R, Binder A, Wasgner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. Lancet neurol 2010;9(8):807-19.
- 70 Dworkin RH, O'Connor AB, Audette J, Baron R, Gourlay GK, Haanpaa ML, et al. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. Mayo Clin Proc 2010;85(3): 3-14.
- 71 Caraceni A, Zecca E, Bonezzi C, Arcuri E, Yaya Tur R, Maltoni M, et al. Gabapentin for neuropathic cancer pain: a randomized controlled trial from the Gabapentin Cancer Pain Study Group. J Clin Oncol 2004; 22(14):2909-17.

- 72 Kaley TJ, Deangelis LM. Therapy of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Br J Haematol* 2009; 145(1):3-14.
- 73 Pachman DR, Barton DL, Watson JC, Loprinzi CL. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: prevention and treatment. *Clin Pharmacol Ther* 2011;90(3):377-87.
- 74 Wog R, Wiffen PJ. Biphosphonates for relief of pain secondary to bone metastases. Pennsylvania; 2002.
- 75 Ripamonti C, Maniezzo M, Campa T et al. Decreased occurrence of osteonecrosis of the jaws (ONJs) after implementation of dental preventive measure in solid tumours treated with biphosphonates. The experience of the National Cancer Institute of Milan, Italy. *Ann Oncol* 2009;20(1):137-145.
- 76 Dimopoulos MA, Kastiris E, Bamia C, et al. Reduction of osteonecrosis of the jaw(ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiples myeloma treated with zoledronic acid. *Ann Oncol* 2009;20(1): 117-120.
- 77 Miguel R. Interventional treatment of cancer pain: the fourth step in the World Health Organization analgesic ladder? *Cancer Control* 2000; 7(2):149-156.
- 78 Eidelman A, White T, Swarm RA. Interventional therapies for cancer pain management: important adjuvants to systemic analgesics. *J Natl Comp Cancer Network* 2007;5(8):753-760.
- 79 Deer T, Krames ES, Hassenbusch SJ, et al. Polyanalgesic Consensus Conference 2007: recommendations for the management of pain by intrathecal drug delivery: report of an interdisciplinary expert panel-. *Neuromodulation* 2007;10(4): 300-327.
80. Krames, E. Practical issues when using neuraxial infusion. *Oncology* 1999;13(5):37-44.
- 81 Stearns L, Boortz-Marx R, Du Pen S, et al. Intrathecal drug delivery for the management of cancer pain: a multidisciplinary consensus of best clinical practices. *J Support Oncol* 2005;3(6):399-408.
- 82 Gilmer-Hill HS, Boggan JE, Smith KA, Wagner Jr FC. Intrathecal

- morphine delivered via subcutaneous pump for intractable cancer pain: a review of the literature. *Surg Neurol* 1999;51(1):12-15.
- 83 Dennis GC, DeWitty RL. Long-term interventricular infusion of morphine for intractable pain in cancer of the head and neck. *Neurosurgery* 1990;26(3):407-8.
 - 84 Egmond, J Intrathecal coadministration of bupivacaine diminishes morphine dose progression during long-term intrathecal infusion in cancer patients.., *Clin J Pain* 1999;15(3):166-172.
 - 85 Johnson SM, Saint John BE, Dine AP. Local anesthetics as antimicrobial agents: a review. *Surg Infect* 2008;9(2): 1096-2964.
 - 86 Mercadente, S. Problems of long-term spinal opioid treatment in advanced cancer patients. *Pain* 1999;79(1): 1-13.
 87. Zuurmond WW, de Lange JJ Continuous brachial plexus block as treatment for the Pancoast Syndrome. *Clin J Pain* 2000;16(4):749.
 - 88 KH Simpson. Interventional techniques for pain management in palliative care. *Medicine* 2007;39(11):72-74.
 - 89 AR Twycross. The risks and benefits of corticosteroids in advanced cancer. *Drug Safety* 1994;11(3):163-178.
 - 90 JE, Williams. Nerve blocks and chemical and neurolytic agents. *Clinical Pain Management*. New York : Oxford University Press; 2003:235-244.
 - 91 Malik K, Benzon HT. Radiofrequency ablations to dorsal root ganglia: a literature review. *Anesthesiology* 2008;109(3):527-542.
 - 92 Shapsay SM, Scott RM, McCann CF, Stoelting I. Pain control in advanced and recurrent head and neck cancer. *Otolaryngol Clin North Am* 1980;13(3):551-560.
 - 93 Puli SR, Reddy JB, Bechtold ML, Antillon MR, Brugge WR. EUS-guided celiac plexus neurolysis for pain due to chronic pancreatitis or pancreatic cancer pain: a metanalysis and systematic review. *Dig Dis Sci* 2009;54(11):2330-2337.

- 94 Wilsey C, Ashford NS, Dolin SJ. Presacral neurolytic block for relief of pain from pelvic cancer: description and use of a TC guided lateral approach. *Palliat Med* 2002;16(5):441-444.
- 95 Finnegan C, Saaravanakumar K, Sharma M, Nash T, Corcoran GD, Hugel G. The role of epidural phenol in cancer patients at the end of life. *Palliat Med* 2008;22(6):777-778.
- 96 Sheathy CN, Mortimer JT, Reswick JB. Electrical inhibition of pain by stimulation of the dorsal columns: preliminary clinical report. *Anesth Analg* 1967;46(4):489-491.
- 97 Han SC, Harrison P. Myofascial pain syndrome and triggerpoint management. *Reg Anesth.* 1997;22(1):89-101.
98. Rowell, NP. Intralesional methylprednisolone for rib metastases: an alternative to radiotherapy? *Palliat Med* 1988;2(2):153-155.
99. Gangi A, Kastler B, Kilnkert A, Dietemann J. Injection of alcohol into bone metastases under CT guidance. *Assist Tomography* 1994;18(6):932-935.
- 100 Munk PL, Rashid F, Heran MK et al. Combined cemtoplasty and radiofrequency ablation in the treatment of painful neoplastic lesions of bone. *J Vasc Interven Radiol.* 2009;20(7):903-911.
- 101 Peh WC, Munk PL, Rashid F, Gilula LA. Percutaneous vertebral augmentation: vertebroplasty, kyphoplasty and skyphoplasty. *Radiol Clin North Am* 2008;46(3):611-635.
- 102 Robb KA, Newham DJ, Williams JE. Transcutaneous electrical nerve stimulation vs transcutaneous spinal electroanalgesia for chronic pain associated with breast cancer treatments. *J Pain Symptom Manage* 2007;33(4):409-10.
- 103 Kutner JS, Smith MC, Corbin L, et al. Massage therapy versus simple touch to improve pain and mood in patients with advanced cancer: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2008;149(6): 369-79.
- 104 Dileo C. Effects of music and music therapy on medical patients: a meta-analysis of the research and implications for the future. *J Soc Integr Oncol* 2006;4(2):67-70.

- 105 Blood AJ, Zatorre RJ. Intensely pleasurable responses to music correlate with activity in brain regions implicated in reward and emotion. *Proc Natl Acad Sci* 2001;98(20):11818-23.
- 106 Leknes S, Tracey I. A common neurobiology for pain and pleasure. *Nat Rev Neurosci.* 2008;9(4):314-20.
- 107 Given B, Given CW, McCorkle R, et al. Pain and fatigue management: results of a nursing randomized clinical trial. *Oncol Nurs Forum* 2002;29(6):949-56.
- 108 Anderson KO, Cohen MZ, Mendoza TR, et al. Brief cognitive-behavioral audiotape interventions for cancer-related pain: Immediate but not long-term effectiveness. *Cancer* 2006;107(1): 207-14.
- 109 Butler LD, Koopman C, Neri E, et al. Effects of supportive-expressive group therapy on pain in women with metastatic breast cancer. *Health Psychol* 2009;28(5):579-87.
- 110 Oliver JW, Kravitz RL, Kaplan SH, et al. Individualized patient education and coaching to improve pain control among cancer outpatients. *J Clin Oncol.* 2001;19(8):2206-12.
- 111 Redimbaugh EM, Baum A, DeMoss C, et al. Factors associated with the accuracy of family caregivers estimates of patient pain. *J Pain Symptom Manage* 2002;23(1):31-8.
- 112 Aubin M, Vézina L, Parent R, et al. Impact of an educational program on pain management in patients with cancer living at home. *Oncol Nurs Forum* 2006;33(6):1183-8.
- 113 West CM, Dodd MJ, Paul SM, et al. The PRO-SELF Pain Control Program: an affective approach for cancer pain management. *Oncol Nurs Forum* 2003;30(1):65-73.
- 114 Caterino JM, Edmond JA, Camargo Jr CA. Inappropriate medication administration to acutely-ill elderly population: a nationwide emergency department study. *J Amer Geriatric Society* 2004;52(11):1874-1855.
- 115 Colliver JD, Kopstein AN. Trends in cocaine abuse reflected in emergency room episodes reported to DAWN. *Public Health Rep* 1991;106(1):56-98.

- 116 Mace SE, Ducharme J, Murphy MF. Pain Management and sedation. s.l. : McGraw-Hill Medical publishing Division, 2006.
- 117 Imhof S, Kaskie B. How Can We Make the Pain Go Away? Public Policies to Manage Pain at the End of Life. *Gerontologist* 2008;48(4): 423-431.
- 118 Nauck F, Alt-Eing B. Crises in palliative care - a comprehensive approach. *Lancet Oncol* 2008;9(11):1086-1091.
- 119 Ducharme, J. Acute pain and pain control: state of the art. *Ann Emerg Med* 2000;35(6):592-603.
- 120 Broggi MA, Lluviá CL, Treils J. Sufrimiento y sedación terminal. Intervención médica y buena muerte. Madrid : Laboratorio de Alternativas; 2006.