

The use of opioids in the treatment of oncologic pain in the elderly

O uso de opioides no tratamento da dor oncológica em idosos

Ledismar José da Silva¹, Diego Machado Mendanha¹, Patrícia Pádua Gomes¹

DOI 10.5935/2595-0118.20200014

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVES: The use of opioids in cancer is already widespread and proven by several well-controlled clinical trials. However, the elderly with cancer pain are undertreated due to the lack of knowledge in the management of these patients, the underestimation of pain, as well as the fear of complications arising in this age group. Therefore, the scientific community contributes to giving inputs to create possible clinical and health guidelines. The present study aimed to perform a systematic literature review of opioid treatments proposed for cancer-related pain in elderly patients.

CONTENTS: The search on the literature included papers addressing cancer pain treatment with opioids among the elderly, published from 2008 to 2018, and available in Portuguese or English. Searches were conducted on Medical Literature, Analysis, and Retrieval System Online (MEDLINE) and Latin American and Caribbean Health Sciences Literature (LILACS) electronic databases using the keywords “cancer pain”, “opioids”, and “elderly” in both languages, combined with the Boolean operator “AND”. To analyze the quality of the method, the adapted Critical Appraisal Skills Programme was used. Of a total of 411 studies found, 32 were included. About 75% of the selected articles were published in the last five years.

CONCLUSION: The results showed that opioids remain the pillar to treat cancer-related pain in the elderly. They can be used for better management of pain, but with caution due to the possible adverse effects. In addition, pain management in the elderly requires a multifactorial analysis, including comorbidities, polypharmacy, and patient functionality. Therefore, an individualized approach in the elderly patient is required in order to enhance results, reduce side effects, and improve quality of life.

Keywords: Cancer pain, Elderly, Opioids.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: O uso de opioides em dor oncológica já é amplamente difundido e comprovado por diversos ensaios clínicos bem controlados. Entretanto, os idosos com dor oncológica são subtratados pela falta de conhecimento no manejo, a não valorização algica nesses pacientes, bem como o receio das complicações advindas nesse grupo etário. Portanto, contribui a comunidade científica, dando substrato para a elaboração de possíveis diretrizes clínicas e de saúde. Este estudo teve como objetivo realizar uma revisão sistemática da literatura sobre o tratamento farmacológico com opioides proposto para dor oncológica em pacientes idosos.

CONTEÚDO: A busca na literatura incluiu artigos sobre o uso de opioides para o tratamento da dor oncológica em idosos, publicados entre 2008 e 2018, disponíveis em português ou inglês. Foram conduzidas buscas nas bases eletrônicas de dados Medical Literature, Analysis, and Retrieval System Online (MEDLINE) and Latin American and Caribbean Health Sciences Literature (LILACS) utilizando os descritores “dor oncológica”, “opioides” e “idoso” em ambas as línguas, combinados com o operador booleano “AND”. Para a análise da qualidade metodológica, foi utilizado o Critical Appraisal Skills Programme adaptado. Do total de 411 estudos resultantes, foram incluídos 32. Cerca de 75% dos artigos selecionados foram publicados nos últimos cinco anos.

CONCLUSÃO: Os resultados demonstraram que os opioides continuam sendo o pilar no tratamento da dor oncológica em idosos. Podem ser usados para o melhor gerenciamento da dor, mas com cautela por causa dos possíveis efeitos adversos. Além disso, o manejo da dor em idosos requer uma análise multifatorial incluindo as comorbidades, a polifarmácia e a funcionalidade do paciente. Portanto, é necessário tratar de modo individualizado o paciente idoso com o intuito de maximizar os resultados, diminuir os efeitos adversos e melhorar a qualidade de vida.

Descritores: Dor oncológica, Idosos, Opioides.

INTRODUÇÃO

O envelhecimento é um fenômeno mundial. Nos próximos 43 anos, o número de pessoas com mais de 60 anos de idade será três vezes maior que o atual¹. A população de idosos no Brasil também vem crescendo de forma exponencial. Em 2030 serão 41,5 milhões de idosos, ou 18% da população². Em razão disso, o envelhecimento populacional tem sido um dos grandes desafios da saúde pública, pois, à medida que a pessoa envelhece, maiores são suas chances de desenvolver ou contrair doenças crônicas, como câncer, visto que os fatores de risco se acumulam para certos tipos dessa doença³. Atualmente, mais de 70% dos casos de câncer no mundo ocorrem

Ledismar José da Silva – <https://orcid.org/0000-0002-3551-2650>;
Diego Machado Mendanha – <https://orcid.org/0000-0003-1683-2429>;
Patrícia Pádua Gomes – <https://orcid.org/0000-0003-1726-0063>.

1. Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Departamento de Medicina, Goiânia, GO, Brasil.

Apresentado em 23 de junho de 2019.

Aceito para publicação em 09 de dezembro de 2019.

Conflito de interesses: não há – Fontes de fomento: não há.

Endereço para correspondência:

Ledismar José da Silva
Avenida Universitária, 1440 – Setor Universitário
74605-010 Goiânia, GO, Brasil.
E-mail: ledismarsilva@gmail.com

© Sociedade Brasileira para o Estudo da Dor

em idosos⁴. Observa-se, portanto, um aumento da prevalência de problemas crônicos de saúde e incapacidades associadas à população dessa faixa etária, envolvendo especificidades importantes, como as multimorbidades, polifarmácia e suas complicações³.

Em pacientes oncológicos idosos, a dor é o sintoma mais prevalente, visto que cerca de 80% deles relatam algum tipo de sensação dolorosa. O tratamento inadequado da dor pode ter consequências graves, tanto em nível individual quanto social⁵⁻⁸.

O manejo da dor deve ser realizado de acordo com a escada analgésica de três degraus proposta pela Organização Mundial da Saúde (OMS) na década de 1980⁹, na qual é recomendada a utilização de opioides no tratamento de dores de intensidade moderada a intensa^{8,10}. Em adição à evidência limitada quanto ao uso de opioides em pacientes idosos, ainda há barreiras como receios, mitos e estigmas referentes a esse tipo de prescrição^{5,10-12}.

Assim sendo, este estudo teve como objetivo principal realizar uma revisão sistemática da literatura abordando o uso de opioides no tratamento da dor oncológica em idosos. O estudo também visou explorar as repercussões do uso de opioides no tratamento da dor, bem como suas principais barreiras para o manejo adequado nessa população.

CONTEÚDO

O presente estudo foi conduzido sob a forma de revisão sistemática da literatura em acordo com as diretrizes estabelecidas por Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA). Para a consecução da revisão sistemática da literatura, inicialmente foi estabelecida a questão de pesquisa considerando a temática proposta, ou seja, o uso de opioides no tratamento da dor oncológica em idosos, sendo assim classificados os indivíduos acima de 60 anos de idade. A seguir, entre março e dezembro de 2018, foram feitas buscas nas bases eletrônicas de dados Medical Literature, Analysis, and Retrieval System Online (MEDLINE) e Latin American and Caribbean Health Sciences Literature (LILACS), com o intuito de reunir e avaliar os principais artigos sobre o uso de opioides para o tratamento da dor oncológica em idosos, publicados entre 2008 e 2018, disponíveis em português ou inglês, utilizando

os descritores “dor oncológica”, “opioides” e “idoso” e os respectivos termos em inglês “cancer pain”, “opioids” e “elderly”, todos presentes nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e Medical Subject Headings (MeSH), combinados com o operador booleano “AND”. Os critérios utilizados para a inclusão dos artigos foram: a) artigos concernentes à temática proposta, isto é, o uso de opioides no tratamento da dor oncológica em idosos; b) artigos publicados entre 2008 e 2018; c) artigos em português ou inglês; d) artigos disponíveis na íntegra; e) artigos sobre estudos randomizados, revisões sistemáticas e estudos observacionais; f) artigos que preenchessem os critérios propostos pelo *checklist* para pesquisas qualitativas do Critical Appraisal Skills Programme (CASP).

Foram estabelecidos como critérios de exclusão: a) artigos abordando o tratamento não farmacológico da dor; b) artigos descrevendo estudos em animais; c) dissertações, teses e relatos de caso; d) artigos repetidos entre as bases eletrônicas de dados.

Os artigos foram categorizados, permitindo a reunião de informações tais como: identificação do artigo original e de seus autores, periódico, ano da publicação, base de dados, características metodológicas, nível de evidência, intervenções mensuradas e resultados encontrados. A análise crítica dos dados obtidos nos estudos foi realizada após a organização dos artigos selecionados. Foi aplicado o instrumento CASP com o intuito de garantir o rigor metodológico, a relevância e a credibilidade necessárias para uma revisão integrativa de estudos com abordagens distintas.

As buscas realizadas nas bases eletrônicas de dados MEDLINE e LILACS resultaram em 411 artigos publicados entre 2008 e 2018. A avaliação inicial deu-se pela leitura do título, excluindo-se 321 artigos que estavam fora do tema “opioides no tratamento da dor oncológica em idosos”. Em seguida, os 90 artigos restantes com poder de inclusão foram previamente selecionados para que se procedesse a avaliação de seus resumos de acordo com os critérios de elegibilidade. Os resumos foram lidos por três revisores independentes e as publicações que atenderam aos critérios de inclusão foram, então, avaliadas na íntegra. No total, 32 artigos foram selecionados para este estudo, 75% foram publicados nos últimos cinco anos (Figura 1, Tabela 1).

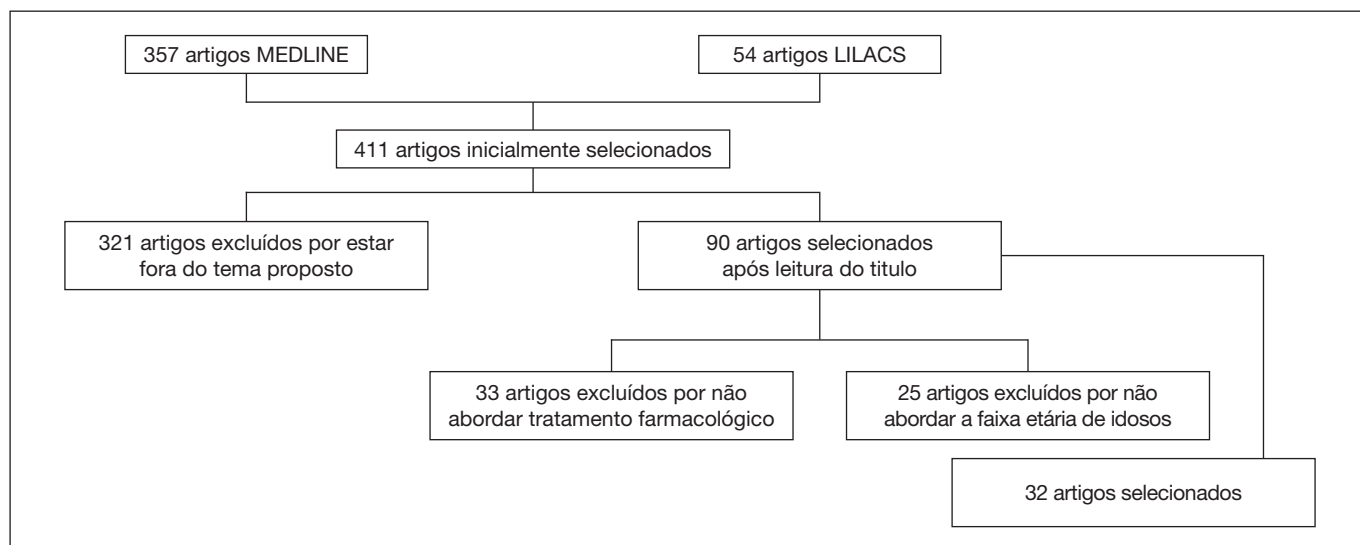


Figura 1. Coleta de dados

Tabela 1. Artigos selecionados

Autores	Objetivo	Metodologia	Terapia	Conclusão
Passik ¹³	Avaliar a terapia com opioides a longo prazo, incluindo necessidades, riscos e soluções não atendidas	Revisão de literatura	Opioides	A dor crônica e o abuso de opioides prescritos são comuns e afetam substancialmente pacientes, médicos e a sociedade. O tratamento agressivo da dor crônica deve ser equilibrado com a necessidade de minimizar os riscos de abuso, uso incorreto e desvio de opioides
Wilson et al. ¹¹	Examinar a prevalência de dor, sua gravidade percebida e seus correlatos através de uma série de sintomas físicos, sociais, psicológicos e existenciais	Estudo multicêntrico abordando a dor de pacientes com câncer e avaliando outros 21 sintomas e preocupações		Dor contínua é um problema para muitos pacientes sob cuidados paliativos (CP) contra o câncer, especialmente em indivíduos mais jovens que estão se aproximando da morte
Paice e Ferrell ⁸	Revisar os tratamentos disponíveis para o manejo da dor considerando as necessidades individuais dos pacientes bem como de populações especiais, incluindo idosos, sobreviventes de câncer, pacientes com doenças que causam vício e aqueles no final da vida			A necessidade urgente de abordar o problema da dor do câncer surgiu em oncologia na década de 1970, em grande parte influenciada pela introdução de CP. Os prestadores de CP demonstraram que a dor poderia ser aliviada e que a falha em fazê-lo significava a diminuição da qualidade de vida. Nos últimos 30 anos, o alívio da dor do câncer tornou-se uma prioridade em oncologia. Apesar de avanços significativos, ainda há barreiras contínuas para a qualidade do atendimento e o alívio da dor. Existem muitos recursos para auxiliar os médicos no tratamento da dor do câncer
Rangel e Telles ⁵	Abordar os princípios para o tratamento da dor oncológica, além das barreiras relacionadas ao paciente, aos profissionais de saúde e ao sistema de saúde	Revisão de literatura		Todos os médicos devem estar familiarizados com o uso de analgésicos. Os opioides não devem ser prescritos apenas porque o paciente está com doença fatal, mas de acordo com a intensidade de sua dor
Hennemann-Krause ¹⁴	Apresentar a utilização racional de fármacos analgésicos, ressaltando suas indicações, doses, efeitos adversos e cuidados relevantes para a adequada prescrição de analgésicos comuns e opioides para o controle da dor crônica relacionada ao câncer	Revisão de literatura	F á r m a c o s analgésicos comuns e opioides	A prescrição de opioides não deve ser feita porque o paciente está com doença fatal, mas de acordo com a intensidade da dor
Madadi et al. ¹⁵	Identificar padrões e características entre os usuários de opioides	Estudo qualitativo	Opioides	Foram identificados novos grupos suscetíveis de usuários de opioides, com causa de morte a eles relacionadas. Primeira evidência para ajudar a quantificar a contribuição do uso indevido de opioides na mortalidade de usuários no Canadá
Srisawang et al. ¹⁶	Avaliar os conhecimentos e as atitudes dos médicos e formuladores/reguladores de políticas em relação ao uso de opioides para manejo da dor do câncer	Estudo transversal	Opioides	A educação continuada para médicos e a organização de conferências são necessárias para formulações/reguladores de políticas. Educação especial e treinamento devem ser abordados para esclarecer os termos dependência física e vício
Zeppetella ¹⁷	Conhecer formulações de opioides não parenterais, como fentanil sublingual, que pode fornecer alívio mais rápido e mais eficaz da dor oncológica exacerbada transitória	Revisão sistemática	Opioides não parenterais, como fentanil sublingual	Formulação de fentanil disponível nas doses de 100, 200, 400, 600 e 800 µg, aprovadas para o tratamento da dor exacerbada transitória em pacientes adultos com câncer já em tratamento e tolerantes à terapia com opioides para a dor oncológica persistente subjacente
Kraychete, Siqueira e Garcia ¹⁸	Discutir recomendações para o emprego de opioides em recém-nascidos, crianças e idosos	Revisão sistemática	Opioides	O emprego de opioides em extremos de idade ainda é um desafio. No entanto, é necessária a educação continuada em torno do tema, estimulando a pesquisa clínica e a construção de recomendações baseadas em evidências. O uso seguro desses agentes na indicação e proporção corretas para o alívio da dor diminui riscos e deve ser a base da boa conduta clínica

Continua...

Tabela 1. Artigos selecionados – continuação

Autores	Objetivo	Metodologia	Terapia	Conclusão
Nunes, Garcia e Sakata ¹⁹	Avaliar o uso de morfina como primeiro fármaco para o tratamento da dor oncológica moderada, em pacientes com doença avançada e/ou metástases, como opção às recomendações da escada analgésica preconizada pela OMS	Estudo clínico controlado randomizado	Morfina	O uso de morfina como primeiro fármaco para tratamento da dor não promoveu melhor efeito analgésico do que a escada preconizada pela OMS e houve maior incidência de efeitos adversos
Rocha et al. ²⁰	Analisar o cuidado de si de idosos que convivem com o câncer, em tratamento ambulatorial, na perspectiva de sua autonomia	Pesquisa qualitativa e descritiva		A autonomia para o cuidado de si dos idosos manifesta-se na preocupação com a alimentação, no conhecimento dos limites do corpo, nas mudanças impostas pela convivência com o câncer e no apoio da família
Kim et al. ²¹	Avaliar a resposta da dor à rotação de opioides ou à combinação de opioides em pacientes com dor cancerosa não controlada	Estudo randomizado	Opioides	Para pacientes com dor crônica de câncer não controlada, tanto a rotação de opioides quanto as estratégias de combinação parecem fornecer alívio significativo da dor e melhor satisfação do paciente
Reticena, Beuter e Sales ²²	Compreender as experiências de idosos com a dor oncológica	Pesquisa qualitativa baseada na fenomenologia de Heidegger, com entrevistas gravadas		A dor oncológica tem repercussões biopsicossociais para os idosos, gerando mudanças em suas atividades de vida e exigindo cuidado holístico e autêntico
Reyes-Gibby, Anderson e Todd ⁶	Determinar o risco de uso indevido de opioides entre serviços de emergência a pacientes com dor oncológica e avaliar os fatores demográficos e clínicos associados ao aumento do risco de abuso destes fármacos	Estudo transversal com amostra de conveniência	Opioides	O risco de uso indevido de opioides entre pacientes com câncer é substancial. O rastreio do seu uso indevido em departamentos de emergência é viável
Coluzzi et al. ¹⁰	Revisar alguns princípios básicos da analgesia com opioide com base na experiência e no conhecimento das publicações atuais sobre este cuidado	Revisão de literatura	Opioides	Estabelecer a titulação, a individualização e a redução gradual, juntamente com a aplicação de outra boa prática médica e experiência/julgamento clínico, incluindo abordagens não farmacológicas, pode ajudar os profissionais de saúde no esforço para alcançar o tratamento ideal da dor.
Galicia-Castillo ¹²	Gerenciar a dor crônica com segurança em idosos	Revisão de literatura		Uma avaliação completa incluindo descrição e gerenciamento da dor, comorbidades, exame físico e testes de diagnóstico são necessários para controle do paciente. Também é importante inquirir sobre história de abuso de substâncias
Cella et al. ²³	Avaliar a prevalência da dor e da opiofobia em pacientes com câncer	Estudo transversal com pacientes em tratamento clínico exclusivo para câncer em serviço ambulatorial de um hospital oncológico	Opioides	Foi encontrada alta prevalência de dor moderada a intensa nos pacientes estudados, bem como elevada prevalência de opiofobia
Lin et al. ²⁴	Examinar os padrões de prescrição de opioides em Taiwan para pacientes de câncer para descobrir as possíveis preocupações deles	Revisão das reclamações no banco de dados do Seguro Nacional de Saúde de Taiwan para pacientes diagnosticados com câncer de 2003 a 2011	Opioides	O uso de opioides fortes de ação curta aumentou durante o período do estudo. Em vez de opioides de via oral, o fentanil transdérmico foi o opioide mais comumente usado entre pacientes com câncer em Taiwan
Oosten et al. ²⁵	Estudar a farmacocinética do fentanil subcutâneo e transdérmico e avaliar os revezamentos entre os usos subcutâneo e transdérmico	Estudo de coorte	Fentanil subcutâneo e transdérmico	A absorção pode levar a flutuações nas concentrações plasmáticas de fentanil transdérmico e subcutâneo. Esquemas de revezamento não são aplicáveis em rotações de fentanil subcutâneo e transdérmico
Reddy et al. ²⁶	Determinar a relação entre a dose diária equivalente de morfina para a dose do fentanil transdérmico em rotação de opioides	Estudo retrospectivo	Morfina e fentanil transdérmico	A mediana da taxa de rotação do fentanil transdérmico para a dose diária equivalente de morfina foi de 100 mg/dia e de 2,4 µg/h, sugerindo que 100 µg/h é equivalente à dose diária de morfina de 240 mg

Continua...

Tabela 1. Artigos selecionados – continuação

Autores	Objetivo	Metodologia	Terapia	Conclusão
Barbera et al. ²⁷	Verificar se a prescrição de opioides mudou entre adultos mais velhos após 2007, no contexto da mudança dos regulamentos sobre opioides, e se os efeitos foram diferentes entre pacientes com histórico de câncer	Pacientes idosos estratificados anualmente em três grupos: sem história de câncer, com diagnóstico de câncer há mais de 5 anos e com diagnóstico de câncer há 5 anos ou menos. As tendências ao longo do tempo foram avaliadas por ano para: 1) taxa de prescrição de opioides, comparando tendências antes e depois de 2007; 2) dose média diária de opioide	Opioides	Foram observadas taxas de prescrição decrescentes em algumas subclasses de fármacos. O impacto potencial dessas mudanças na qualidade do controle do sintoma para pacientes com câncer requer mais investigação
Bennett, Paice e Wallace ²⁸	Compreender o manejo abrangente da dor do câncer incluindo uma avaliação minuciosa, juntamente com o uso de terapias farmacológicas, não farmacológicas, integrativas e intervencionistas	Revisão de literatura	Terapias farmacológicas, não farmacológicas, integrativas e intervencionistas	Embora a dor oncológica continue prevalente, continua sendo subtratada, em parte pela preocupação com o uso de opioides. A eficácia dos opioides na doença avançada já está claramente estabelecida; porém, ainda há questões sobre a segurança e a eficácia dos opioides em sobreviventes de câncer a longo prazo
Haider et al. ²⁹	Avaliar mudanças no tipo e dose de prescrição de opioides entre pacientes que são encaminhados por oncologistas para uma clínica ambulatorial de CP	Revisão dos registros eletrônicos de saúde de pacientes em novas consultas em ambulatório de CP, entre 1 de janeiro e 30 de abril de cada ano, de 2010 a 2015. Foram coletados dados demográficos, tipo e estágio do câncer, avaliação dos sintomas, status de desempenho, opioide tipo e dose de opioide definida como a dose diária equivalente de morfina	Opioides	Durante os últimos anos, a dose diária equivalente de morfina prescrita pelos oncologistas de referência diminuiu. Após a reclassificação da hidrocodona, aumentou o uso de tramadol com menos rigor de limite na prescrição
Kuip et al. ³⁰	Fazer um resumo dos múltiplos fatores estudados que potencialmente influenciam a farmacocinética do fentanil com foco nas implicações para pacientes com câncer	Revisão sistemática	Fentanil	Embora o envelhecimento possa influenciar a farmacocinética do fentanil, é difícil tirar conclusões sólidas. Existe pelo menos um risco em menor depuração e, portanto, maiores acúmulos em pacientes idosos. Portanto, deve-se titular o fentanil com cautela em pacientes idosos
Lee et al. ³¹	Avaliar a não inferioridade de oxycodona/naloxona em relação a oxycodona de liberação controlada para o controle de dor oncológica	Ensaio clínico randomizado, aberto, fase IV, de grupos paralelos	Oxycodona/naloxona e oxycodona	O grupo que recebeu oxycodona/naloxona não foi inferior ao que recebeu oxycodona em termos de redução da dor após 4 semanas de tratamento e apresentou perfil de segurança semelhante
Nosek et al. ³²	Comparar analgesia e efeitos adversos durante a administração oral de morfina e oxycodona, fentanil transdérmico e buprenorfina em pacientes com câncer e dor	Ensaio clínico randomizado	Morfina, oxycodona, fentanil transdérmico e buprenorfina	Todos os opioides foram eficazes e bem tolerados. A morfina apresentou a maior eficácia para melhora da dor em relação a alguns dos itens do questionário empregado quanto ao impacto negativo da dor nas atividades diárias dos pacientes
Schmidt-Hansen et al. ³³	Avaliar a eficácia e a tolerabilidade da oxycodona em qualquer via de administração para dor em adultos com câncer	Revisão sistemática	Oxycodona	Para fins clínicos, oxycodona ou morfina podem ser usadas como opioides orais de primeira linha para alívio da dor em adultos com câncer
Yen et al. ⁷	Avaliar a eficácia e a segurança de doses proporcionais de filme solúvel bucal de fentanil em pacientes com dor oncológica exacerbada transitória	Estudo multicêntrico, aberto, não comparativo	Filme solúvel bucal de fentanil	A dose de filme solúvel bucal de fentanil proporcional ao regime de opioide para o tratamento da dor basal é eficaz e bem tolerada para o tratamento de pacientes com dor oncológica exacerbada transitória

Continua...

Tabela 1. Artigos selecionados – continuação

Autores	Objetivo	Metodologia	Terapia	Conclusão
Guitart et al. ³⁴	Avaliar o efeito de comprimidos sublinguais de fentanil para o alívio da dor, qualidade de vida e efeitos adversos em pacientes com dor oncológica, de acordo com o estágio do câncer e o regime de opioide de base	Estudo qualitativo	Comprimidos sublinguais de fentanil	Análises exploratórias de subgrupo demonstram a eficácia e a segurança dos comprimidos sublinguais de fentanil para o tratamento da dor oncológica exacerbada transitória, independentemente do estágio do câncer e do regime de opioide de base
Masel et al. ³⁵	Documentar a viabilidade de comprimidos bucais de fentanil para o tratamento de pacientes com dor oncológica exacerbada transitória	Estudo prospectivo	Comprimidos bucais de fentanil	O tratamento com comprimidos bucais de fentanil levou a rápido alívio da dor e reduções no número de episódios de dor oncológica exacerbada transitória. A satisfação dos pacientes foi classificada como excelente ou boa
Peng et al. ³⁶	Comparar a eficácia e os efeitos adversos da analgesia intravenosa controlada pelo paciente com hidromorfona, sufentanil e oxicodeona no tratamento de pacientes com câncer avançado e dor	Estudo retrospectivo em série	Hidromorfona, sufentanil e oxicodeona intravenosa controlada pelo paciente	Não houve diferença significativa de efeito analgésico e efeito adverso entre hidromorfona, sufentanil e oxicodeona
Yamada et al. ³⁷	Avaliar o efeito de intervenções contínuas para o manejo da dor e os efeitos adversos induzidos por opioides em pacientes ambulatoriais com câncer	Revisão sistemática	Opioides	O manejo da dor e dos efeitos adversos pode ser adequadamente alcançado por intervenções dos farmacêuticos por intermédio de entrevistas e avaliações contínuas dos pacientes com câncer antes das consultas com os médicos, o que salienta a importância das intervenções dos farmacêuticos

DISCUSSÃO

O processo de envelhecimento é um dos fatores que leva ao aumento da incidência de câncer, visto que há alterações fisiológicas inerentes a ele que conjuntamente determinam alterações moleculares. Tais modificações combinam-se a fatores mitogênicos que, associados à insuficiência e à desregulação do sistema imunológico característica dessa faixa etária, favorecem a proliferação celular e, consequentemente, o surgimento do câncer³⁸.

As alterações fisiológicas causadas pelo envelhecimento também repercurtem de forma significativa na metabolização dos fármacos administrados, principalmente os opioides. Dessa maneira, os profissionais da área da saúde devem ficar atentos aos seguintes fatores:

suscetibilidade dos pacientes aos efeitos adversos dos fármacos, cascata iatrogênica, reações adversas dos pacientes aos fármacos, hospitalização e institucionalização, bem como a polifarmácia comumente encontrada na realidade prática dos idosos.

Em decorrência das modificações, em geral advindas do envelhecimento, os órgãos e os sistemas têm menor reserva funcional. Por conseguinte, apresentam particularidades envolvendo a farmacocinética e a farmacodinâmica dos fármacos em relação às variáveis de absorção, distribuição, metabolismo e excreção (Tabela 2).

A dor é uma experiência desagradável associada a uma lesão tecidual ou potencial, com componentes sensoriais, emocionais, cognitivos e sociais. Por seu turno, a dor persistente é mais complicada em idosos do que em pacientes mais jovens. Até 40% dos pacientes ambu-

Tabela 2. Alterações farmacológicas decorrentes do envelhecimento

Absorção	Distribuição
Redução de: <ul style="list-style-type: none"> • Fluxo sanguíneo esplâncnico • Secreção gástrica • Superfície de absorção • Motilidade gastrointestinal 	Redução de: <ul style="list-style-type: none"> • Volume do plasma (8%) • Débito cardíaco • Água corporal (25%) • Albumina plasmática (20%) • Substituição da massa muscular por gordura (30 a 40%)
Aumento do pH gastrointestinal	Aumento do pH gastrointestinal
Metabolismo	Excreção
Redução de: <ul style="list-style-type: none"> • Massa hepática • Fluxo sanguíneo hepático (40%) Alteração na atividade enzimática (citocromo P450) Alteração na fase I do metabolismo (hidroxilação, oxidação, hidrólise e n-demetilação)	Redução de: <ul style="list-style-type: none"> • Massa renal • Número de néfrons funcionais • Fluxo sanguíneo renal (1 a 2% ao ano, chegando a 50% em idade avançada) • Filtração glomerular (30 a 50%) Aumento na incidência de esclerose glomerular espontânea

Fonte: Adaptado de Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia³⁸.

latoriais idosos relatam dor, e esse sintoma afeta de 70 a 80% dos pacientes com câncer avançado⁵.

Para o tratamento da dor oncológica é necessário conhecer a sua classificação. Didaticamente, a dor pode ser dividida em dois tipos principais: 1) nociceptiva, que representa lesão tecidual; 2) neuropática, decorrente de lesão ou disfunção do sistema nervoso, como resultado da ativação anormal da via nociceptiva. Também podem ser incluídos nessa análise os efeitos locais de crescimento tumoral e invasão local, bem como os efeitos de terapias adjuvantes, como a quimioterapia e a radioterapia, além de outras complicações. Logo, nos pacientes com câncer, prevalece a dor mista^{5,38}. As queixas álgicas podem tanto ser precursoras para o diagnóstico oncológico como consequência do tratamento adotado. Na maioria das vezes, as dores são identificadas pelo próprio paciente e não pelos profissionais da área da saúde.

Salienta-se que não apenas o acometimento oncológico, mas também o processo de envelhecimento levam a limitações nas funções fisiológicas do corpo. Desse modo, os idosos ficam mais predispostos à dependência de outros indivíduos para a realização de autocuidado, à perda da autonomia e à deterioração da qualidade de vida. Nesse ambiente, por ser a avaliação de quadros dolorosos em idosos uma experiência de caráter multidimensional, ela engloba vários domínios, incluindo o sensorial, o cognitivo, o afetivo, o comportamental e o sociocultural. À vista disso, evidencia-se a importância do gerenciamento da dor utilizando protocolos e escalas validadas com o intuito de propiciar o tratamento mais adequado de acordo com as particularidades individuais dos pacientes^{5,39}.

Entretanto, ainda não existe um instrumento-padrão único e exclusivo para idosos que permita a avaliação global da dor e que seja livre de vieses e de erros de mensuração, já que há diferentes variáveis envolvidas, como interpretações da dor pelo paciente, expectativas quanto ao problema e seu tratamento. Notadamente, boa anamnese, exame físico detalhado e análise dos fatores externos são fundamentais para a adoção de conduta adequada.

Do ponto de vista geral, a escala analgésica da OMS⁹ é a mais utilizada. Em serviços especializados são empregadas as escalas unidimensionais, como a de faces e a escala numérica verbal, bem como as multidimensionais, tais como a de medida de dor geriátrica (Geriatric Pain Measure, GPM), o questionário McGill de Dor (McGill Pain Questionnaire, MPQ), a Lista de Controle da Avaliação da Dor para Idosos com Habilidade de

Comunicação Limitada (Pain Assessment Checklist for Seniors with Limited Ability to Communicate, PACSLAC) e a Avaliação da Dor em Demência Avançada (Pain Assessment in Advanced Dementia, PAINAID)³⁸.

A dor oncológica pode ser controlada com tratamentos simples em mais de 80% dos casos. Nos outros 20%, entretanto, faz-se necessário adotar uma abordagem multidisciplinar, com reavaliação cuidadosa da dor e do uso de fármacos adjuvantes e/ou de intervenções não farmacológicas para o seu controle^{5,38}. No que concerne ao tratamento farmacológico, os opioides estão entre os fármacos mais poderosos e de ampla disponibilidade, constituindo o pilar do tratamento da dor oncológica de moderada a intensa^{7,12,19}.

Diretrizes clínicas recentes e recomendações sobre o manejo de pacientes com câncer avançado enfatizam a importância do alívio adequado da dor com o uso de analgésicos opioides para melhorar sua qualidade de vida. Torna-se imprescindível que os pacientes sejam continuamente orientados sobre os objetivos da terapia farmacológica e regularmente reavaliados durante o tratamento⁷.

A American Geriatrics Society passou a considerar o uso de opioides como opção eficaz e, por vezes, indispensável para o tratamento das dores em pacientes idosos. Isso decorre, entre outros fatores, dos eventos adversos potencialmente graves associados ao uso dos anti-inflamatórios, como diclofenaco e ibuprofeno, e dos inibidores da COX-2 (COXIB), como celecoxib¹².

Os opioides imitam a ação dos peptídeos opioides endógenos. Podem suprimir a ativação de canais de cálcio dependentes da tensão pré-sináptica e pós-sináptica ou ativar canais de potássio pós-sinapse. Essa supressão resulta em diminuição da excitabilidade e supressão da liberação do transmissor dependente da atividade dos neurônios ou pela ação da adenililciclase, diminuindo os impulsos para o cérebro e para a medula espinhal^{12,14}.

Os quatro principais subtipos de receptores opioides são o receptor opioide mu (MOP), o receptor opioide delta (DOP), o receptor opioide kappa (KOP) e o fator peptídico da nociceptina (NOP). Os opioides utilizados clinicamente são, em sua maioria, seletivos para MOP, embora também possam interagir com os outros receptores se administrados em altas doses¹⁴. Certamente, pacientes idosos com câncer que sofrem de dor intensa podem se beneficiar do uso de opioides fortes, tais como fentanil, morfina, oxicodona, hidromorfona, metadona, brupenorfina, entre outros (Tabela 3).

Tabela 3. Analgésicos opioides

Fármacos	Apresentação, doses	Doses terapêutica/intervalo	Efeitos (início/pico/fim)
Fentanil	Adesivos, 5, 10 e 20 mg	5–20 mg/7 dias	24 h/72 h
Morfina	Cápsulas, 10 e 30 mg Solução oral, 10 mg/mL Ampolas, 1 mL-10 mg/mL	5–200 mg/4 h (dose oral)	15 min/2 h/4 h
Morfina LC	Cápsulas, 30, 60 e 100 mg	30–100 mg/8 h a 12 h	1 h/6 h/14 h
Oxicodona	Cápsulas, 10, 20 e 40 mg	10–40 mg/12 h	1 h/8 h/25 h
Hidromorfona	Comprimido de liberação prolongada, 8 mg, 16 mg, 32 mg	8–32 mg/24 h	6 h a 8 h/24 h
Metadona	Cápsulas, 5 e 10 mg Ampolas, 10 mg/mL	10–50 mg/6–12 h	1 h/12 h/25 h
Brupenorfina	Adesivos, 5, 10 e 20 mg	5–20 mg/7 dias	18 h a 24 h/72 h/7 dias

Fonte: Adaptado de Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia³⁸.

Fentanil

O fentanil transdérmico é um opioide agonista potente, com meia vida longa, que apresenta lipofilicidade. É bastante indicado para pacientes impossibilitados de usar a via oral devido à odinofagia e/ou disfagia, com náuseas e vômitos persistentes, em situações que podem levar à broncoaspiração, à intolerância à morfina e a outros opioides, e por sua facilidade de uso. Recomenda-se seu uso em pacientes com dor constante, mas com pouca dor episódica. Após a colocação do adesivo, o início de analgesia eficaz leva de 12 a 24 h. O tempo de ação de cada adesivo é de 72 h, mantendo-se por 12 a 18 h após a sua remoção. A formulação transmucosa tem curta duração de ação, via de administração não invasiva e perfil de segurança tolerável^{14,17,25,26,34,35}.

Morfina

A morfina é indicada na dor classificada de moderada a intensa, com bons resultados na dor de origem nociceptiva ou somática, porquanto 85% delas respondem a esse fármaco. Tem efeito analgésico potente, meia vida curta, com intervalo terapêutico de analgesia de 4 a 6 h, sem efeito teto e linear, ou seja, quanto maior a dose, maior a analgesia. É bem absorvida pelo trato gastrointestinal, com início de ação em 20 a 40 min. Sofre metabolização hepática e eliminação renal, e apenas pequena parte é eliminada pela vesícula biliar. Não se acumula nos tecidos de forma geral e a fração livre no plasma é dialisável. Entretanto, em pacientes com comprometimento da função renal, apresenta efeito mais intenso e duração de ação mais prolongada, porque há acúmulo de metabólitos ativos, especialmente da morfina-6-glucuronida^{6,14,19,29,32,39}.

Oxicodona

A oxicodona é um agonista de MOP no cérebro e na medula espinhal e tem alguma atividade em KOP. Sofre metabolismo de primeira passagem²⁶. É o fármaco preferido para mudança quando a morfina falha em proporcionar alívio efetivo da dor, mas também pode ser recomendada como fármaco de primeira linha para o controle de dor oncológica intensa^{14,31}.

Hidromorfona

O cloridrato de hidromorfona é de administração em dose única. É um agonista forte de MOP, mostrando fraca afinidade por KOP. É o único opioide que apresenta liberação monofásica controlada e promove analgesia dose-dependente contínua durante as 24 h de intervalo entre duas doses. É moderadamente hidrossolúvel, apresenta metabolização hepática e excreção urinária. Seu principal metabólito é a hidromorfona-3-glucoronídeo (H3G), cujas concentrações são aproximadamente 27 vezes mais altas do que aquelas do fármaco original, indicando que o H3G tem volume de distribuição menor e/ou depuração mais baixa^{7,14}.

Metadona

A metadona é um opioide sintético, agonista de MOP, KOP, DOP e do receptor de N-metil D-Aspartato (NMDA). Parece bloquear a recaptção de serotonina e noradrenalina. É um fármaco lipofílico, cujo efeito analgésico geralmente dura de 6 a 8 h, podendo chegar a até 24 h. Sua potência analgésica pode ser até cinco a 10 vezes maior do que a da morfina. Sua absorção oral é rápida e quase completa

e sua metabolização ocorre principalmente no fígado. A metadona e os seus metabólitos podem ser eliminados pelas fezes e urina. A excreção renal da metadona diminui com o tempo de uso, podendo, então, ser usada em pacientes com doença renal crônica. Provoca menos náusea, constipação e sedação do que a morfina. Contudo, a interação entre a metadona e outros fármacos é mais frequente do que ocorre com a morfina^{14,40}.

Brupenorfina

A brupenorfina é um derivado da tebaína, 25 a 40 vezes mais potente do que a morfina. É sugerido que seu mecanismo de ação ocorra por efeitos agonistas parciais em MOP e KOP, bem como ação antagonista em DOP. É encontrada nas apresentações endovenosa, sublingual e transdermal, sendo esta última a única disponível no Brasil. Os adesivos podem ser encontrados nas apresentações de 5, 10 e 20 µg/h, de liberação em sete dias. Não possui acumulação sistêmica e sua eliminação ocorre principalmente pela via intestinal, sendo, portanto, considerada segura em pacientes com insuficiência renal⁶.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante das considerações acerca dos principais opioides fortes descritos, ressalta-se que a intensidade da dor não é adequadamente avaliada em aproximadamente 50% dos pacientes com câncer. Além disso, os efeitos adversos dos opioides, como náuseas, vômitos e constipação, podem ser fatores limitantes ao uso desses fármacos, levando à sua descontinuação precoce e consequente eficácia analgésica inadequada. Portanto, para atingir um bom manejo da dor em pacientes oncológicos, é necessário minimizar simultaneamente tanto a dor quanto os efeitos adversos dos opioides empregados para seu controle^{12,36,39,40}.

É primordial que os profissionais da área da saúde avaliem as barreiras que impedem ou dificultam a utilização de opioides em idosos no tratamento da dor oncológica. Em variadas situações, esses pacientes são subtratados por falta de conhecimento acerca do manejo da dor oncológica, por suas queixas algícas não serem adequadamente levadas em consideração, por receio das complicações advindas da utilização de opioides e por dificuldades burocráticas e culturais para a implementação desse tipo de terapia farmacológica.

Alguns pontos são importantes para elucidar as dificuldades na prescrição de opioides no tratamento da dor oncológica, tais como: avaliação inadequada da dor, já que apenas um pequeno número de médicos relatou aplicar diretrizes de gerenciamento de dor em sua prática; 23 a 31% dos médicos tendem a adiar a adoção de opioides fortes até que os pacientes atinjam a fase terminal de sua doença, ou até que sua dor se torne intratável, em razão da dificuldade no manejo dos efeitos adversos; 25 a 40% dos médicos se preocupam com o vício em opioides, sendo ainda maior o temor em relação a pacientes com antecedentes familiares de dependência. Além disso, embora os oncologistas tenham demonstrado conhecimento básico maior acerca da utilização de opioides no tratamento da dor oncológica do que os médicos de outras especialidades, ainda há importante déficit de informações dentro da própria especialidade^{15,24,27,37,39,41}.

Já a partir da perspectiva do paciente, outras barreiras potenciais para o uso de opioides podem incluir: falta de comunicação com os médicos, resultando em insuficiente notificação de sintomas; equívocos

quanto ao fármaco para a dor, por medo de efeitos adversos, dependência, tolerância e imunidade reduzida; e crenças fatalistas, ou seja, se a dor está aumentando, cria-se a ideia de progressão inevitável e incontrolável da doença. Pacientes com preocupações e equívocos sobre fármacos apresentam pior adesão ao tratamento. Além disso, a intensidade da dor está associada a maior nível de sofrimento psicológico, incluindo depressão, ansiedade, hostilidade e distúrbios do humor. Logo, há necessidade de acompanhamento psiquiátrico e psicológico para complementar e aumentar a eficiência do tratamento farmacológico^{10,13,22,23}.

Ademais, foram relatadas dificuldades burocráticas impostas na prescrição por parte das agências governamentais, bem como no que se refere ao acesso a esse fármacos e ao seu preço. As restrições regulatórias na prescrição de opioides diferem amplamente entre os países. Assim, em países desenvolvidos, os médicos têm acesso a uma ampla gama de opioides, enquanto aqueles de países em desenvolvimento têm opções limitadas de tratamento²⁰⁻²².

Com o intuito de solucionar ou amenizar tais problemas aventados acima, há variadas estratégias, incluindo: utilização de escalas de dor validadas para seleção e monitoramento da dor do paciente; avaliação das multimorbidades; avaliação multidimensional; escolha de opioides de acordo com as particularidades e a fisiopatologia da dor; antecipação e tratamento de efeitos adversos; encaminhamento para demais especialidades quando necessário; educação de pacientes, familiares e, principalmente, cuidadores; fornecimento de apoio psicossocial; informação aos pacientes de que a maior parte da dor oncológica pode ser atenuada; estabelecer expectativas realistas e objetivas em relação à dor. Em adição a isso, é necessário promover palestras didáticas para divulgar estratégias a serem adotadas para o melhor gerenciamento da dor por parte dos profissionais da área da saúde e aumentar a disponibilidade de opioides.

CONCLUSÃO

Os resultados demonstraram que os opioides continuam sendo o pilar no tratamento da dor oncológica em idosos. Podem ser usados para o melhor gerenciamento da dor, mas com cautela por causa dos possíveis efeitos adversos. Além disso, o manejo da dor em idosos requer uma análise multifatorial incluindo as comorbidades, a polimedicação e a funcionalidade do paciente. Portanto, é necessário tratar de modo individualizado o paciente idoso com o intuito de maximizar os resultados, diminuir os efeitos adversos e melhorar a qualidade de vida.

REFERÊNCIAS

- United Nations. World population prospects: the 2017 revision, key findings and advance tables. Working Paper No. ESA/P/WP/248. New York: UN Department of Economic and Social Affairs, Population Division; 2017. Disponível em: https://esa.un.org/unpd/wpp/Publications/Files/WPP2017_KeyFindings.pdf.
- Figueiredo AH (Org.) Brasil: uma visão geográfica e ambiental no início do século XXI. Rio de Janeiro: IBGE, Coordenação de Geografia; 2016. Disponível em: <https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv97884.pdf>.
- Miranda GM, Mendes AC, Silva AL. O envelhecimento populacional brasileiro: desafios e consequências sociais atuais e futuras. Rev Bras Geriatr Gerontol. 2016;19(3):507-19.
- Etapé T. Cancer in the elderly: challenges and barriers. Asia Pac J Oncol Nurs. 2018;5(1):40-2.
- Rangel O, Telles C. Tratamento da dor oncológica em cuidados paliativos. Rev Hosp Universit Pedro Ernesto. 2012;11:32-7.
- Reyes-Gibby CC, Anderson KO, Todd KH. Risk for opioid misuse among emergency department cancer patients. Acad Emerg Med. 2016;23(2):151-8.
- Yen TY, Chiou JF, Chiang WY, Su WH, Huang MY, Hu MH, et al. Proportional dose of rapid-onset opioid in breakthrough cancer pain management: An open-label, multicenter study. Medicine. 2018;97(30):e11593.
- Paice JA, Ferrell B. The management of cancer pain. CA Cancer J Clin. 2011;61(3):157-82.
- World Health Organization. Cancer pain relief. WHO: Geneva; 1986.
- Coluzzi F, Taylor R Jr, Pergolizzi JV Jr, Mattia C, Raffa RB. [Good clinical practice guide for opioids in pain management: the three Ts – titration (trial), tweaking (tailoring), transition (tapering)]. Rev Bras Anestesiol. 2016;66(3):310-7. Portuguese, English.
- Wilson KG, Chochinov HM, Allard P, Chary S, Gagnon PR, Macmillan K, et al. Prevalence and correlates of pain in the Canadian National Palliative Care Survey. Pain Res Manag. 2009;14(5):365-70.
- Galicía-Castillo M. Opioids for persistent pain in older adults. Cleve Clin J Med. 2016;83(6):443-51.
- Pasik SD. Issues in long-term opioid therapy: unmet needs, risks, and solutions. Mayo Clin Proc. 2009;84(7):593-601.
- Hennemann-Krause L. Aspectos práticos da prescrição de analgésicos na dor do câncer. Rev Hosp Universit Pedro Ernesto. 2012;11:38-49.
- Madadi P, Hildebrandt D, Lauwers AE, Koren G. Characteristics of opioid-users whose death was related to opioid-toxicity: a population-based study in Ontario, Canada. PLoS One. 2013;8(4):e60600.
- Srisawang P, Harun-Or-Rashid M, Hirosawa T, Sakamoto J. Knowledge, attitudes and barriers of physicians, policy makers/regulators regarding use of opioids for cancer pain management in Thailand. Nagoya J Med Sci. 2013;75:201-12.
- Zeppetella G. Fentanyl sublingual spray for breakthrough pain in cancer patients. Pain Ther. 2013;2(1):1-9.
- Kraychete DC, Siqueira JT, Garcia JB. Recommendations for the use of opioids in Brazil: Part II. Use in children and the elderly. Rev Dor. 2014;15(Suppl 1):S65-9.
- Nunes BC, Garcia JB, Sakata RK. [Morphine as first medication for treatment of cancer pain]. Braz J Anestesiol. 2014;64(4):236-40. Portuguese. English.
- Rocha LS, Beuter M, Neves ET, Leite MT, Brondani MC, Perlini NM. Self-care of elderly cancer patients undergoing outpatient treatment. Texto Contexto Enferm. 2014;23(1):29-37.
- Kim YC, Ahn JS, Calimag MM, Chao TC, Ho KY, Tho LM, et al. Current practices in cancer pain management in Asia: a survey of patients and physicians across 10 countries. Cancer Med. 2015;4(8):1196-204.
- Reticena KO, Beuter M, Sales CA. Vivências de idosos com a dor oncológica: abordagem compreensiva existencial. Rev Esc Enferm USP. 2015;49(3):419-25.
- Cella IF, Trindade LCT, Sanvido LV, Skare TL. Prevalence of opiophobia in cancer pain treatment. Rev Dor. 2016;17(4):245-7.
- Lin CP, Hsu CH, Fu WM, Chen HM, Lee YH, Lai MS, et al. Key opioid prescription concerns in cancer patients: a nationwide study. Acta Anaesthesiol Taiwan. 2016;54(2):51-6.
- Oosten AW, Abrantes JA, Jönsson S, De Buijn P, Kuip EJM, Falcão A, et al. Treatment with subcutaneous and transdermal fentanyl: Results from a population pharmacokinetic study in cancer patients. Eur J Clin Pharmacol. 2016;72(4):459-67.
- Reddy A, Tayjasant S, Haider A, Heung Y, Wu J, Liu D, et al. The opioid rotation ratio of strong opioids to transdermal fentanyl in cancer patients. Cancer. 2016;122(1):149-56.
- Barbera L, Sutradhar R, Chu A, Seow H, Howell D, Earle CC, et al. Opioid prescribing among cancer and non-cancer patients: Time trend analysis in the elderly using administrative data. J Pain Symptom Manage. 2017;54(4):484-92.e1.
- Bennett M, Paice JA, Wallace M. Pain and opioids in cancer care: benefits, risks, and alternatives. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2017;37:705-13.
- Haider A, Zhukovsky DS, Meng YC, Baidoo J, Tanco KC, Stewart HA, et al. Opioid prescription trends among patients with cancer referred to outpatient palliative care over a 6-year period. J Oncol Pract. 2017;13(12):e972-81.
- Kuip EJ, Zandvliet ML, Koolen SL, Mathijssen RH, van der Rijt CC. A review of factors explaining variability in fentanyl pharmacokinetics; focus on implications for cancer patients. Br J Clin Pharmacol. 2017;83:294-313.
- Lee KH, Kim TW, Kang JH, Kim JS, Ahn JS, Kim SY, et al. Efficacy and safety of controlled-release oxycodone/naloxone versus controlled-release oxycodone in Korean patients with cancer-related pain: a randomized controlled trial. Clin J Cancer. 2017;36(1):74.
- Nosek K, Leppert W, Nosek H, Wordliczek J, Onichimowski D. A comparison of oral controlled-release morphine and oxycodone with transdermal formulations of buprenorphine and fentanyl in the treatment of severe pain in cancer patients. Drug Des Devel Ther. 2017;11:2409-19.
- Schmidt-Hansen M, Bennett MI, Arnold S, Bromham N, Hilgart JS. Oxycodone for cancer-related pain. Cochrane Database Syst Rev. 2017;8:CD003870.
- Guitart J, Vargas MI, De Sanctis V, Folch J, Salazar R, Fuentes J, et al. Efficacy and safety of sublingual fentanyl tablets in breakthrough cancer pain management according to cancer stage and background opioid medication. Drugs R D. 2018;18(2):119-28.
- Masel EK, Landthaler R, Gneist M, Watzke HH. Fentanyl buccal tablet for breakthrough cancer pain in clinical practice: results of the non-interventional prospective study ErkentNIS. Support Care Cancer. 2018;26(2):491-7.
- Peng Z, Zhang Y, Guo J, Guo X, Feng Z. Patient-controlled intravenous analgesia

- for advanced cancer patients with pain: A retrospective series study. *Pain Res Manag.* 2018;2018.7323581.
37. Yamada M, Matsumura C, Jimaru Y, Ueno R, Takahashi K, Yano Y. Effect of continuous pharmacist interventions on pain control and side effect management in outpatients with cancer receiving opioid treatments. *Biol Pharm Bull.* 2018;41(6):858-63.
38. Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia. Dor: o quinto sinal vital - Abordagem prática no idoso. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia, 2018. Disponível em: <http://www.amape.com.br/wp-content/uploads/2018/06/SBGG_guia-dor-no-idoso_2018-digital.pdf>.
39. Kim HJ, Kim YS, Park SH. Opioid rotation versus combination for cancer patients with chronic uncontrolled pain: a randomized study. *BMC Palliat Care.* 2015;14(1):41.
40. Ribeiro S, Schmidt AP, Schmidt SR. [Opioids for treatment non-malignant chronic pain: the role of methadone]. *Rev Bras Anesthesiol.* 2002;52(5):644-51. Portuguese, English.
41. Nguyen LMT, Rhondali W, De La Cruz M, Hui D, Palmer L, Kang DH, et al. Frequency and predictors of patient deviation from prescribed opioids and barriers to opioid pain management in patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage.* 2013;45(3):506-16.