

The image features a group of people in a group hug, rendered as silhouettes against a light blue background. The silhouettes are filled with a gradient of blue and purple. The text 'CONHEÇA A DOR ONCOLÓGICA' is overlaid on the central part of the image.

**CONHEÇA A  
DOR  
ONCOLÓGICA**

# Objetivos de aprendizagem

- Após concluir este módulo, os participantes serão capazes de:
  - Discutir definições, prevalência e causas da dor oncológica
  - Entender a sobrecarga do paciente causada pela dor oncológica
  - Explicar os mecanismos fisiopatológicos da dor oncológica
  - Descrever os mecanismos, benefícios e eventos adversos de diversos tratamentos farmacológicos para dor oncológica
  - Selecionar estratégias farmacológicas e não farmacológicas adequadas para o tratamento da dor oncológica

# Índice

- Definições de câncer e dor oncológica
- O que causa a dor oncológica?
- Qual é a prevalência da dor oncológica?
- Qual é o sofrimento do paciente devido à dor oncológica?
- Como a dor oncológica é avaliada e tratada?

# Definições

- **Dor nociceptiva**
  - Dor que surge a partir do dano real ou sua ameaça a tecidos não neurais e ocorre devido à ativação de nociceptores
  - No câncer, provavelmente envolve interações dinâmicas e interligação entre o câncer e o nociceptor aferente primário
- **Dor oncológica neuropática**
  - Sempre em combinação com a dor nociceptiva, é portanto uma dor mista
  - Pode estar relacionada ao próprio câncer ou aos efeitos agudos ou crônicos do tratamento contra o câncer
- **Dor oncológica**
  - Relacionada ao tratamento antineoplásico

# Relato inferior ao esperado da dor oncológica

- Os motivos são complexos e não muito bem compreendidos
  - Parece ocorrer, em parte, devido a uma série de crenças dos pacientes, famílias e profissionais da saúde
- Os motivos incluem:
  - Crença de que a dor é inevitável no câncer
  - Crença de que “bons” pacientes não se queixam da dor
  - Preocupação de que falar sobre a dor pode distrair o médico do tratamento do câncer
  - Medo de se viciar em um medicamento
  - Preocupações sobre a tolerância (*isto é*, risco de dor incontrolável posteriormente na doença)
  - Preocupações sobre efeitos colaterais
  - Preocupação de que dor significa progressão da doença
  - Medo de injeções

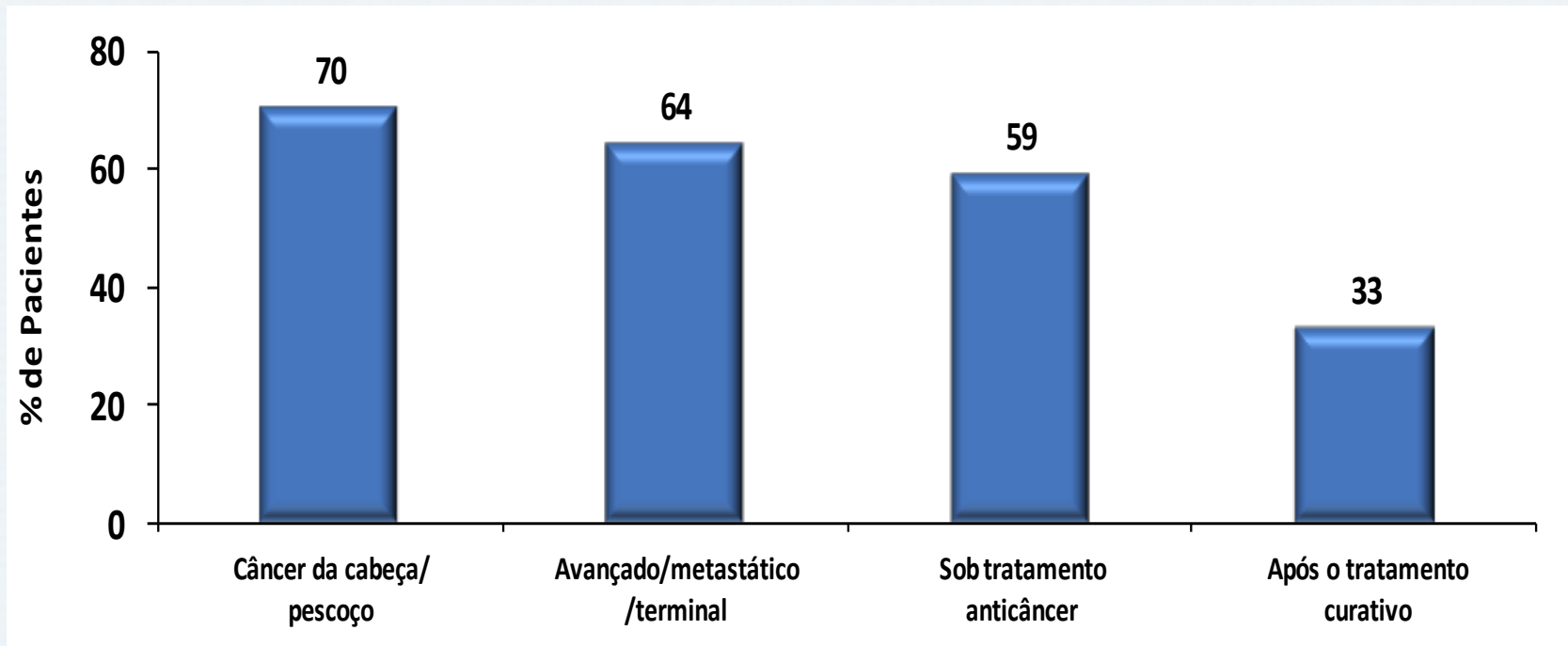
# Tratamento inferior ao esperado da dor oncológica

- As barreiras ao tratamento da dor oncológica incluem:
  - Avaliação pouco frequente<sup>1</sup>
  - Os médicos acreditam que a dor “verdadeira” deve ser comprovada por testes “objetivos”<sup>1</sup>
  - Acesso limitado a opioides devido a preocupações de abuso<sup>2</sup>



# Prevalência da dor oncológica

- Prevalência da dor entre pacientes com câncer<sup>1</sup>
  - 33 a 50% em pacientes submetidos a tratamento contra o câncer
  - > 70% em pacientes com doença avançada
- Varia conforme o diagnóstico e o estágio da doença<sup>2</sup>



# Sufrimento do paciente devido à dor oncológica

- A dor oncológica tem um efeito negativo importante na qualidade de vida do paciente<sup>1,2</sup>
- Níveis mais elevados de dor estão associados a uma qualidade de vida pior<sup>2</sup>
  - Diminuição das atividades sociais
  - Diminuição do funcionamento físico
  - Comprometimento do funcionamento cognitivo
- O aumento do desgaste psicológico está associado a níveis mais elevados de dor<sup>3</sup>
- Mais de um terço dos pacientes com câncer e dor classificam sua dor como **moderada** ou **grave**<sup>4</sup>

**Níveis crescentes de dor oncológica podem estar associados à doença avançada com prognóstico limitado<sup>5</sup>**



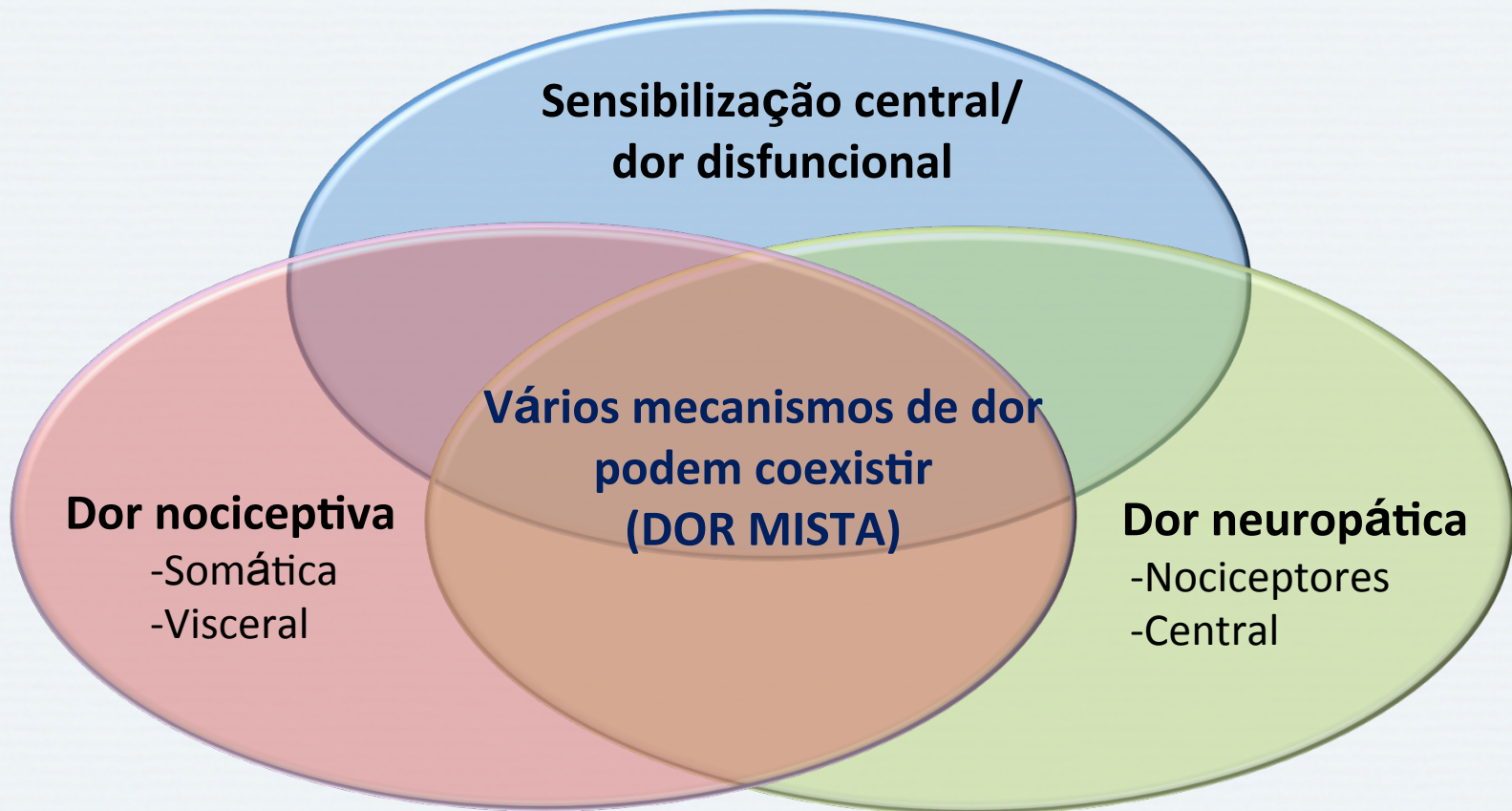
# O primeiro passo: Fazer o diagnóstico

- O que está causando a dor?
  - O câncer?
  - O tratamento contra o câncer?
  - Uma causa não relacionada?

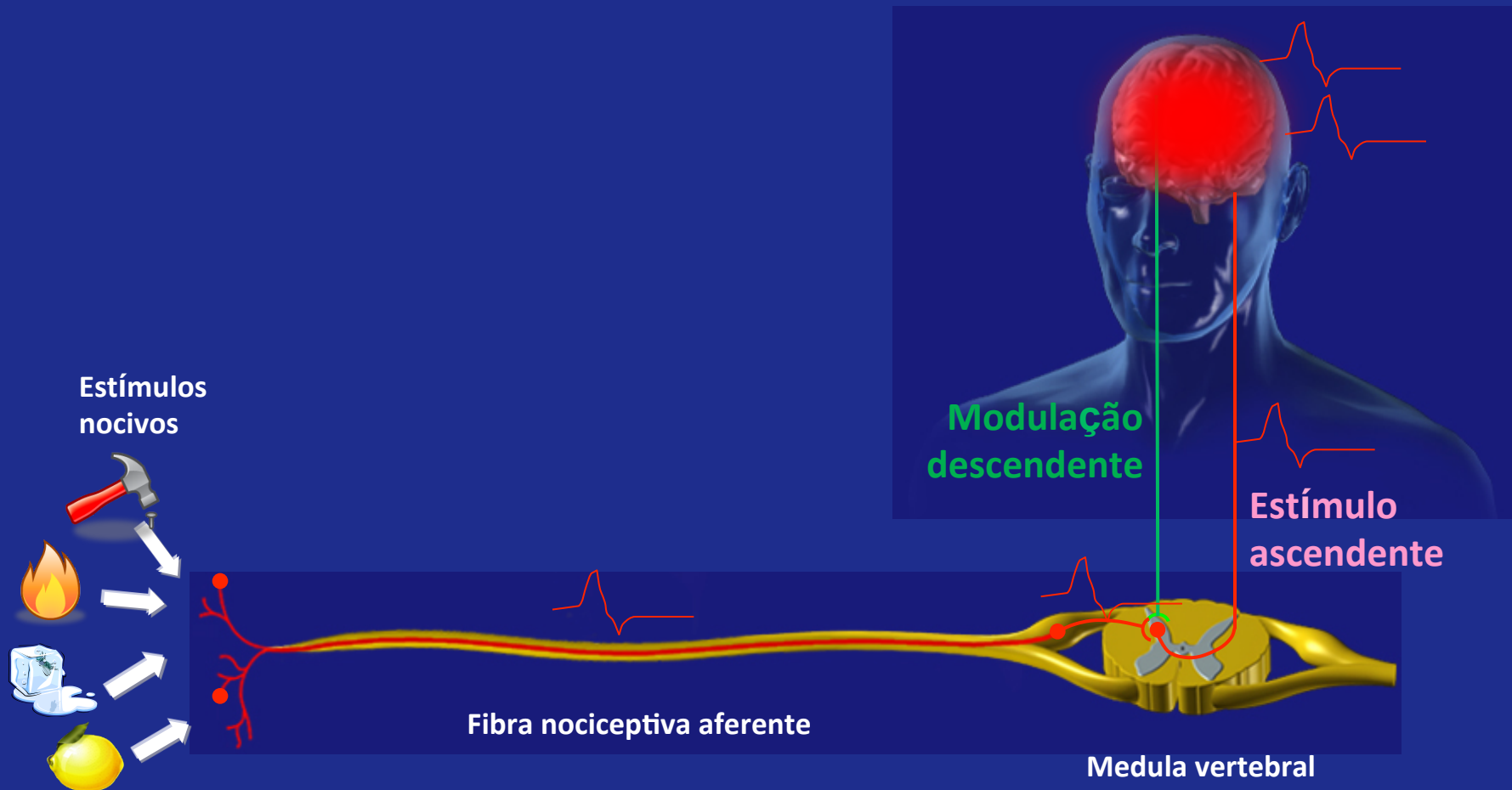
# Causas da dor oncológica

- A dor oncológica pode ser:
  - Diretamente relacionada à neoplasia
    - Ocorre em aproximadamente 75% dos pacientes
  - Causada pelo tratamento antineoplásico
    - Ocorre em aproximadamente 25% dos pacientes com câncer

# Classificação fisiopatológica da dor



# Nociceção: Processo neural de codificação de estímulos nocivos



As consequências da codificação podem ser autonômicas (*por exemplo*, pressão arterial elevada) ou comportamentais (reflexo motor de retirada ou comportamento nocifensivo mais complexo). A percepção da dor não está necessariamente implícita.

# Dor nociceptiva

- Geralmente dolorosa ou latejante e bem localizada
- Geralmente com duração limitada
  - Resolvida quando o tecido danificado é curado
  - Pode ser crônica
- Geralmente responde a analgésicos convencionais

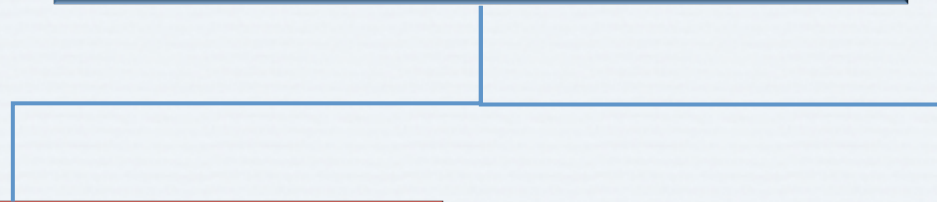
# Síndromes de dor oncológica nociceptiva

Origem da dor	Síndromes de dor
Visceral	<ul style="list-style-type: none"><li>• Síndrome de distensão hepática</li><li>• Síndrome retroperitoneal da linha média</li><li>• Obstrução intestinal crônica</li><li>• Carcinomatose peritoneal</li><li>• Dor perineal maligna</li><li>• Síndrome de dor adrenal</li><li>• Obstrução uretérica</li></ul>
Somática	<ul style="list-style-type: none"><li>• Dor óssea relacionada ao tumor</li><li>• Dor no tecido conjuntivo relacionada ao tumor</li><li>• Síndromes de dor paraneoplásicas (<i>por exemplo, câibras musculares</i>)</li></ul>



# O que é a dor neuropática?

***Dor neuropática***  
*Dor causada por uma lesão ou doença do sistema nervoso somatossensorial*



***Dor neuropática periférica***  
*Dor causada por uma lesão ou doença do sistema nervoso somatossensorial periférico*

***Dor neuropática central***  
*Dor causada por uma lesão ou doença do sistema nervoso somatossensorial central*

# Dor neuropática

- Dor frequentemente descrita como formigamento, semelhante a choque e queimação
  - Comumente associada a dormência
- Quase sempre uma condição crônica
- Responde pouco a analgésicos convencionais

# Common Descriptors of Neuropathic Pain



**Queimação**



**Formigamento**



**Agulhadas**



**Semelhante a  
choque elétrico**



**Dormência**

**A dormência é um dos principais sinais de dano nervoso**

# Dor nociceptiva versus neuropática

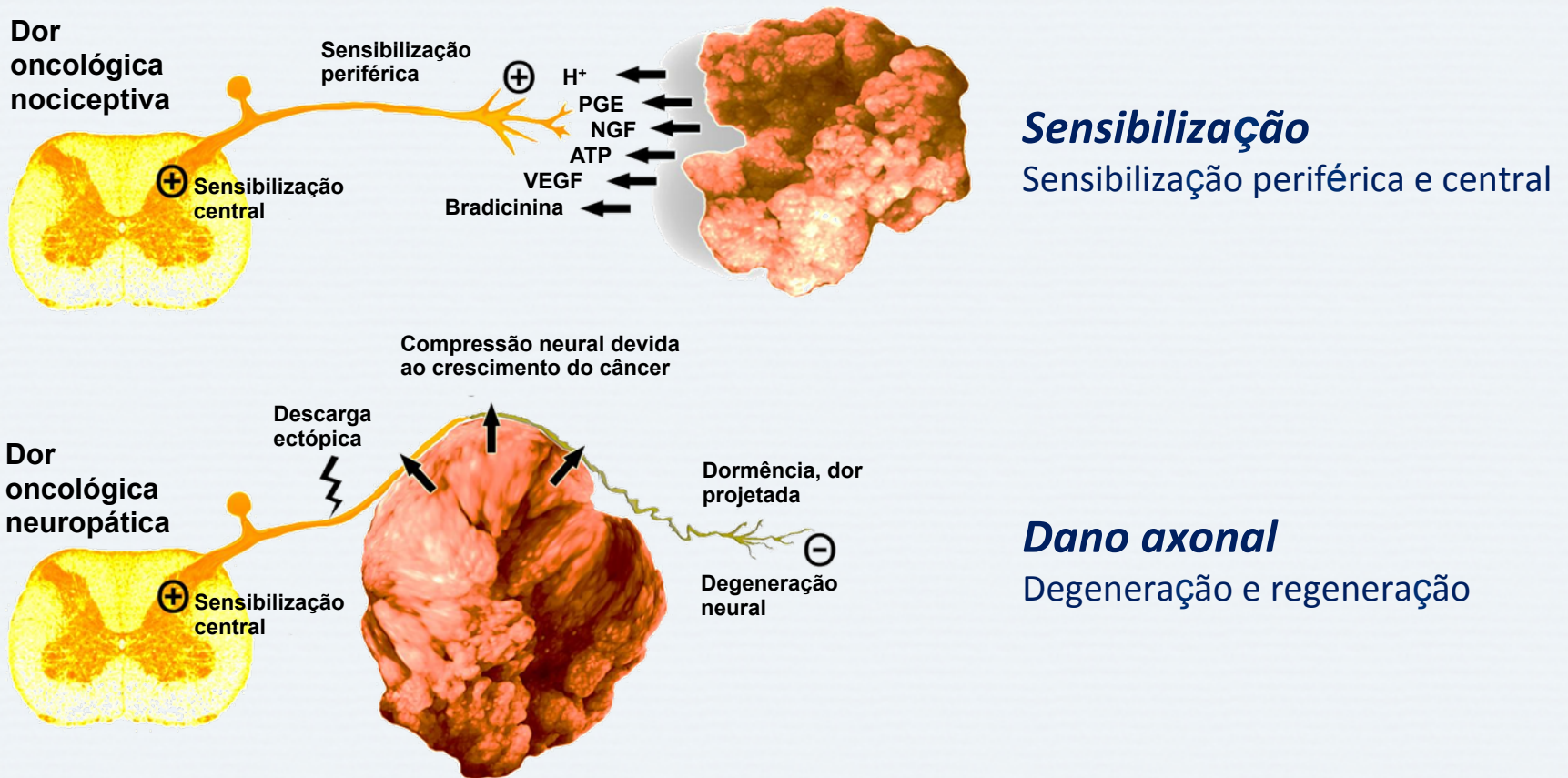
## Nociceptiva

- Geralmente dolorosa ou latejante e bem localizada
- Geralmente com duração limitada (resolvida quando o tecido danificado é curado), podendo ser crônica
- Geralmente responde a analgésicos convencionais

## Neuropática

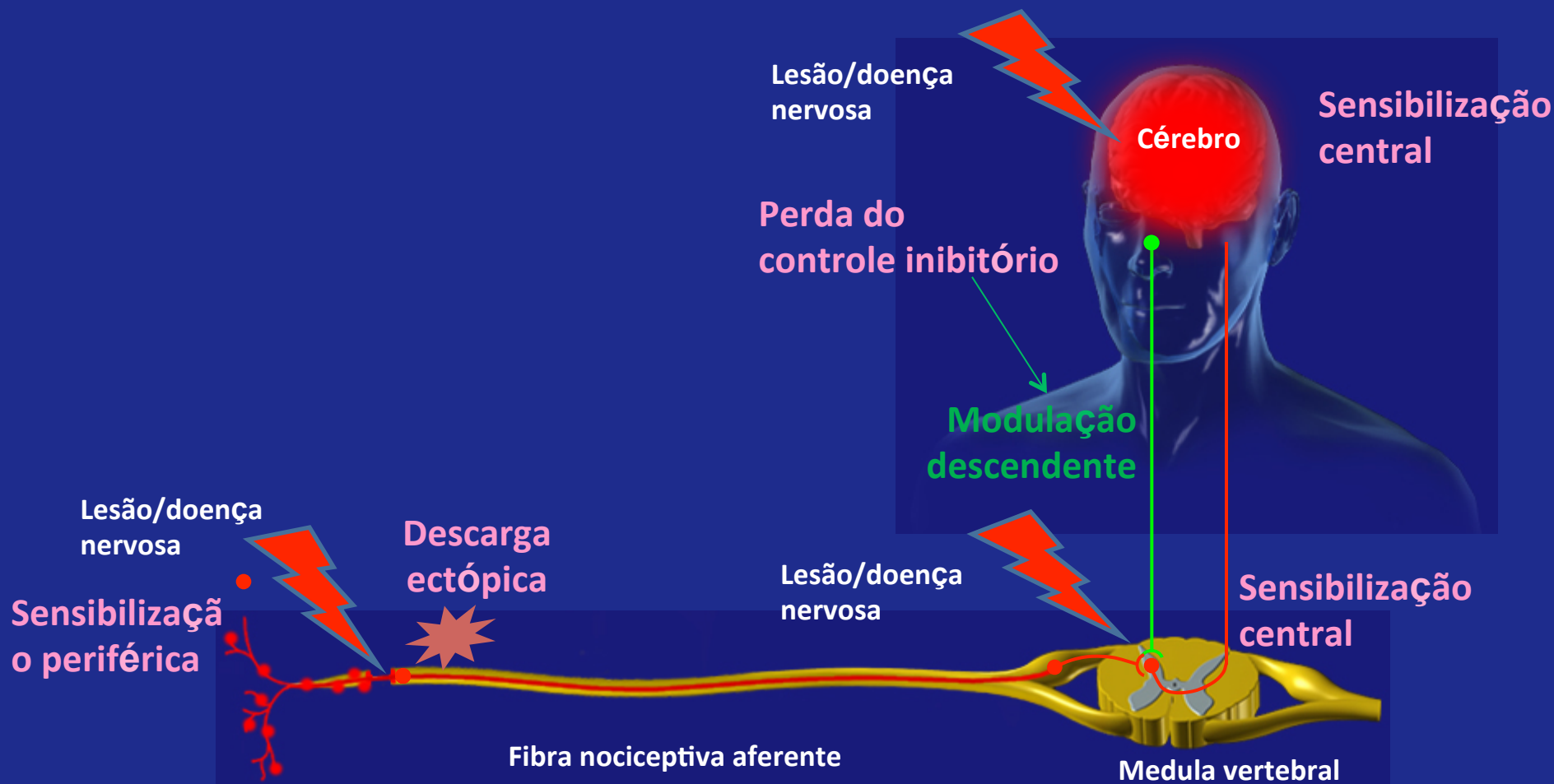
- Dor frequentemente descrita como formigamento, semelhante a choque e queimação
  - Comumente associada a dormência
- Quase sempre uma condição crônica
- Responde pouco a analgésicos convencionais

# Dor mista nociceptiva e neuropática no câncer





# Mecanismos da dor neuropática





# Exemplo clínico de dor oncológica nociceptiva

- Metástases ósseas
  - A dor pode ocorrer devido à/ao:
    - Invasão direta
    - Fratura patológica secundária
    - Dano a estruturas adjacentes

# Exemplo clínico de dor oncológica nociceptiva

- Compressão da medula espinhal epidural
  - Pode causar dor e possivelmente perda irreversível da função neurológica
  - Diagnosticada por meio de evidência radiográfica de reentrância do saco tecal
  - Isquemia pode ser a causa da dor nociceptiva

# Exemplos clínicos de dor oncológica neuropática

- Radiculopatia dolorosa maligna
- Plexopatias
- Compressão metastática da medula espinhal
- Neuropatias periféricas dolorosas
- Neuropatia sensorial paraneoplásica

# Síndromes de dor relacionadas ao tratamento contra o câncer



- Neuropatia periférica dolorosa
- Síndrome de Raynaud
- Complicações ósseas devido ao uso de esteroides em longo prazo



- Plexopatia braquial induzida por radiação
- Mielopatia devido a radiação crônica
- Enterite e proctite devido a radiação crônica
- Síndrome de queimação do períneo
- Osteorradionecrose



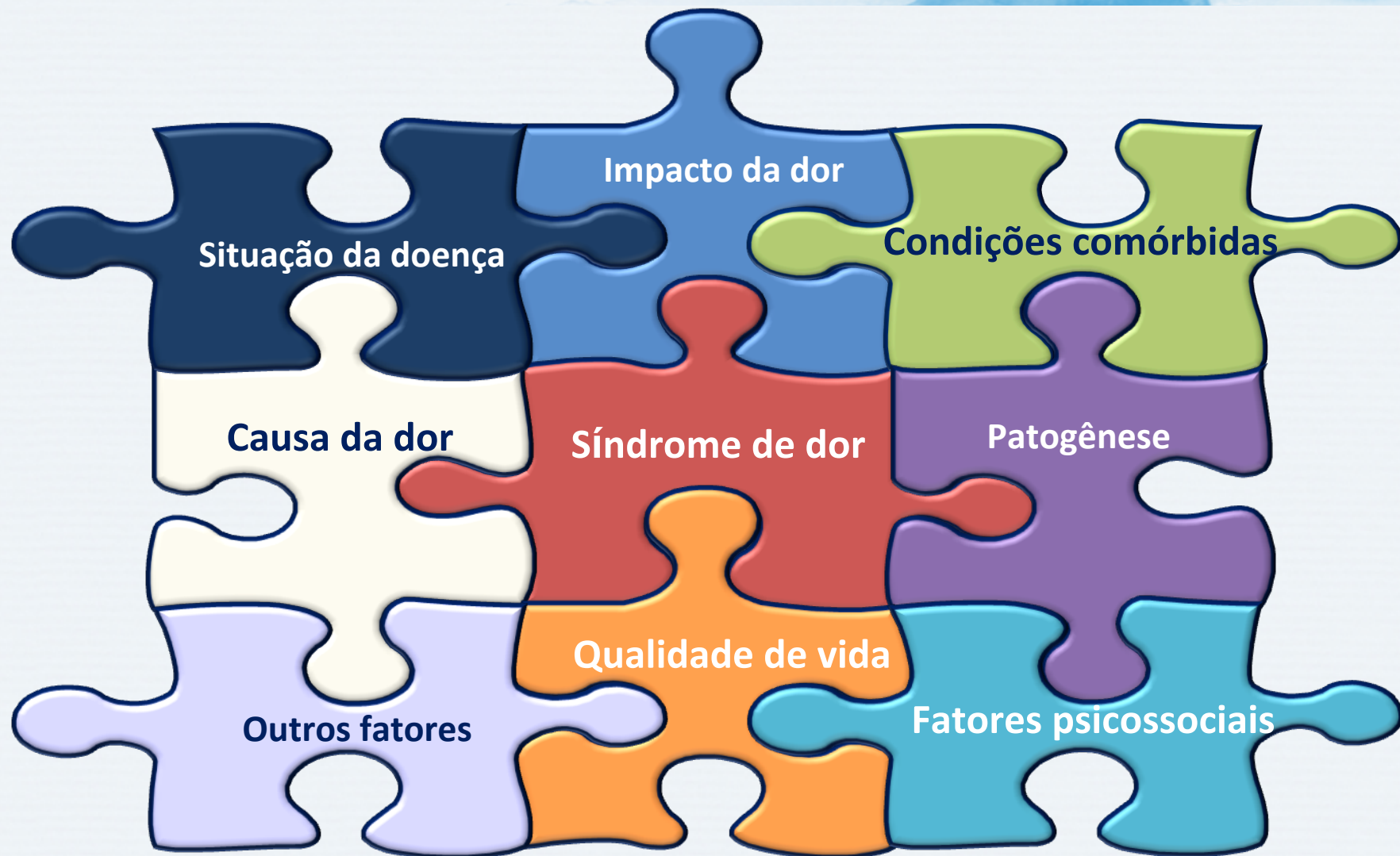
- Síndrome de dor pós-mastectomia
- Dor pós-dissecção radical do pescoço
- Síndrome de dor pós-toracotomia ou ombro congelado
- Dor pós-cirurgia do diafragma pélvico
- Dor no coto de amputação
- Dor do membro fantasma

# Questão para discussão

**QUAIS SÃO OS TIPOS MAIS  
COMUNS DE DOR  
ONCOLÓGICA OBSERVADOS  
EM SUA PRÁTICA CLÍNICA?**



# A avaliação da dor é uma parte integral do cuidado de pacientes com câncer





# Importância da avaliação da dor

**A dor é um indicador significativo de morbidade e mortalidade**

- Realização da triagem de sinalizadores que exigem investigação imediata, encaminhamento ou tratamento
- Identificar e tratar a causa subjacente
- Reconhecer o tipo de dor
- Determinar a intensidade basal da dor

Questão para discussão

**COMO VOCÊ AVALIA A DOR  
ONCOLÓGICA EM SUA  
PRÁTICA CLÍNICA?**

# Inventário breve de dor (*Brief Pain Inventory, BPI*)

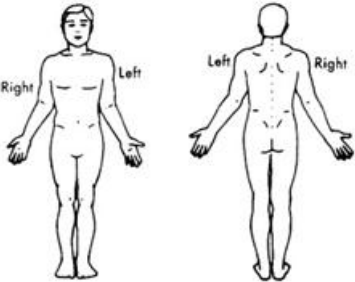
FORM 3.2 **Brief Pain Inventory**

Date \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Time: \_\_\_\_\_

Name: \_\_\_\_\_  
Last First Middle Initial

1) Throughout our lives, most of us have had pain from time to time (such as minor headaches, sprains, and toothaches). Have you had pain other than these everyday kinds of pain today?  
 1. Yes 2. No

2) On the diagram shade in the areas where you feel pain. Put an X on the area that hurts the most.



3) Please rate your pain by circling the one number that best describes your pain at its **worst** in the past 24 hours.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
 No pain pain as bad as you can imagine

4) Please rate your pain by circling the one number that best describes your pain at its **least** in the past 24 hours.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
 No pain pain as bad as you can imagine

5) Please rate your pain by circling the one number that best describes your pain on the **average**

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
 No pain pain as bad as you can imagine

6) Please rate your pain by circling the one number that tells how much pain you have **right now**.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
 No pain pain as bad as you can imagine

7) What treatments or medications are you receiving for your pain?  
 \_\_\_\_\_

8) In the Past 24 hours, how much **relief** have pain treatments or medications provided? Please circle the one percentage that most shows how much relief you have received

0% 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100%  
 No Complete relief

9) Circle the one number that describes how, during the past 24 hours, pain has **interfered** with your:

A. General activity

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
 Does not interfere Completely interferes

B. Mood

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
 Does not interfere Completely interferes

C. Walking ability

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
 Does not interfere Completely interferes

D. Normal work (includes both work outside the home and housework)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
 Does not interfere Completely interferes

E. Relations with other people

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
 Does not interfere Completely interferes

F. Sleep

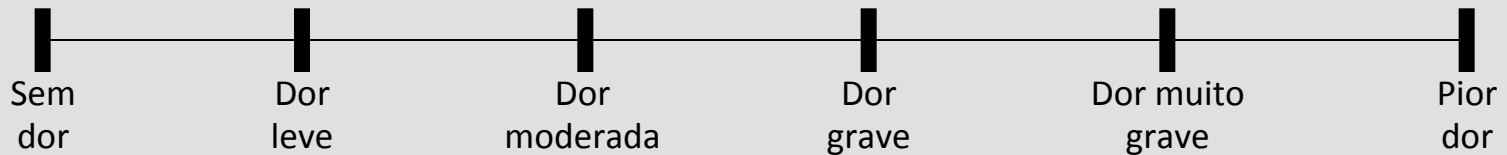
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
 Does not interfere Completely interferes

G. Enjoyment of life

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
 Does not interfere Completely interferes

# Determinar a intensidade da dor

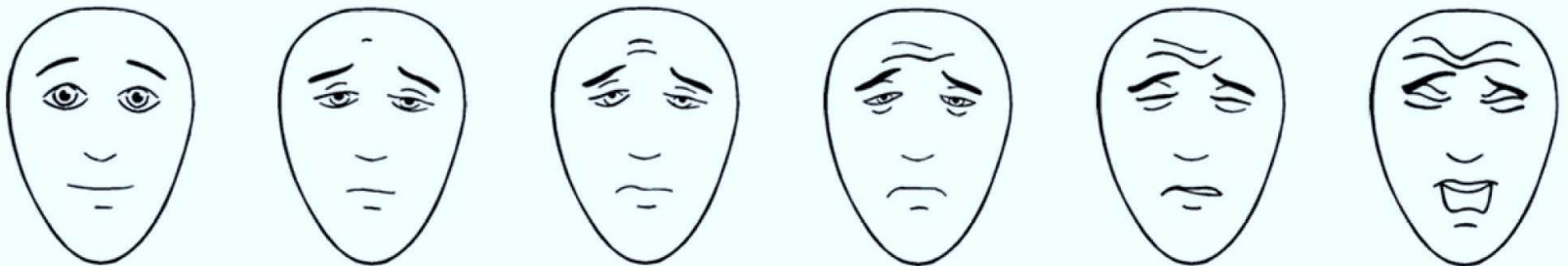
## Escala de intensidade da dor simples descritiva



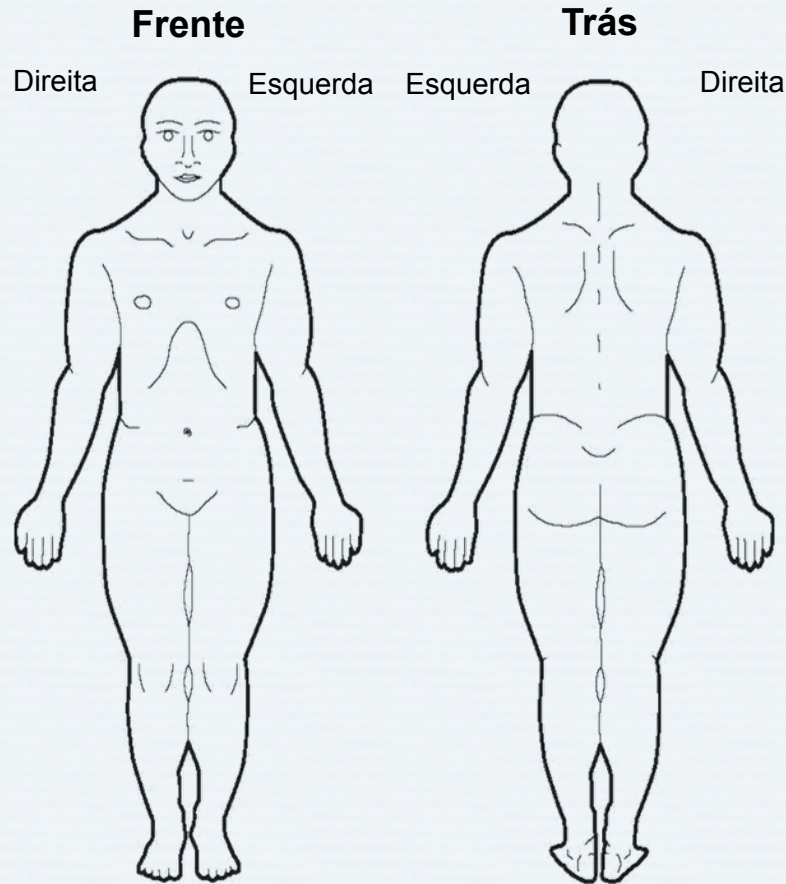
## Escala numérica de intensidade da dor de 0 a 10



## Escala de dor com rostos – revisada



# Localizar a dor




**Mapas corporais são úteis para a localização precisa dos sintomas de dor e dos sinais sensoriais\***

\*Em casos de dor referida, a localização da dor e a da lesão ou lesão/disfunção nervosa podem não estar correlacionadas  
Gilron I *et al.* CMAJ 2006;175(3):265-75; Walk D *et al.* Clin J Pain 2009;25(7):632-40.



# DN4

 **Neuropathic Pain Diagnostic Questionnaire (DN4)**

Patient Name \_\_\_\_\_  
Gender  M  F Date of Birth \_\_\_\_\_  
Date \_\_\_\_\_ Time \_\_\_\_\_

Please complete this questionnaire by ticking one answer for each item in the four questions below. A YES score of  $\geq 4$  is diagnostic of Neuropathic Pain.

---

**Interview of the patient**

Question 1. Does the pain have one or more of the following characteristics?

	YES	NO
1. Burning	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Painful Cold	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Electric Shocks	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Question 2. Is the pain associated with one or more of the following symptoms in the same area?

	YES	NO
4. Tingling	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Pins and Needles	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Numbness	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Itching	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Examination of the patient**

Question 3. Is the pain located in an area where the physical examination may reveal one or more of the following characteristics?

	YES	NO
8. Touch Hypoaesthesia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Pricking Hypoaesthesia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Question 4. In the painful area, can the pain be caused or increased by:

	YES	NO
10. Brushing (e.g. using a Wet Dry hair or tooth)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Patient score** \_\_\_\_\_ / 10

- Preenchido por um médico no consultório
- Diferencia a dor neuropática da nociceptiva
- Duas questões sobre dor (sete itens)
- Dois testes de sensibilidade cutânea (três itens)
- Pontuação  $\geq 4$  é um indicador de dor neuropática
- Validado



# painDETECT

The image shows two screenshots of the painDETECT questionnaire. The top screenshot is the 'PAIN QUESTIONNAIRE' which includes sections for patient information, pain intensity scales (e.g., 'How strong was the strongest pain during the past 4 weeks?'), a diagram of the human body for marking pain location, and several questions about pain characteristics like 'Does your pain radiate to other regions of your body?'. The bottom screenshot is the 'SCORING OF PAIN QUESTIONNAIRE' which provides instructions on how to calculate the total score based on the questionnaire responses. It includes a table of scores for different pain patterns and a 'Screening Result' scale from 0 to 38, with 'negative' results (0-12), 'unclear' results (13-19), and 'positive' results (20-38). Below the scale, it explains that a negative result indicates a neurospecific pain component is unlikely (c. 5%), an unclear result is ambiguous, and a positive result indicates a neurospecific pain component can be present (c. 90%).

- Questionário de triagem baseado no paciente e de fácil utilização
- Desenvolvido para distinguir a dor neuropática da dor não neuropática\*
- Validado: alta sensibilidade, especificidade e precisão preditiva positiva
- Sete questões sobre a qualidade da dor e três sobre a gravidade da dor
- Questões sobre a localização, irradiação e evolução com o tempo

\*A validação ocorreu em pacientes com lombalgia  
Freynhagen R *et al.* *Curr Med Res Opin* 2006;22(10):1911-20.

# Escala LANSS

**THE LANSS PAIN SCALE**  
Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs

NAME \_\_\_\_\_ DATE \_\_\_\_\_

This pain scale can help to determine whether the nerves that are carrying your pain signals are working normally or not. It is important to find this out in case different treatments are needed to control your pain.

**A. PAIN QUESTIONNAIRE**

- Think about how your pain has felt over the last week.
- Please say whether any of the descriptions match your pain exactly.

1) Does your pain feel like strange, unpleasant sensations in your skin? Words like pricking, tingling, pins and needles might describe these sensations.

a) NO - My pain doesn't really feel like this. \_\_\_\_\_ (0)

b) YES - I get these sensations quite a lot. \_\_\_\_\_ (5)

2) Does your pain make the skin in the painful area look different from normal? Words like mottled or looking \_\_\_\_\_

a) NO - My pain doesn't affect \_\_\_\_\_

b) YES - I've noticed that the pu \_\_\_\_\_

3) Does your pain make the affect unpleasant sensations when lig tight clothes might describe th \_\_\_\_\_

a) NO - My pain doesn't make \_\_\_\_\_

b) YES - My skin seems abnorm \_\_\_\_\_

4) Does your pain come on sudd still. Words like electric shock \_\_\_\_\_

a) NO - My pain doesn't really \_\_\_\_\_

b) YES - I get these sensations \_\_\_\_\_

5) Does your pain feel as if the sk abnormally? Words like hot a \_\_\_\_\_

a) NO - I don't really get these \_\_\_\_\_

b) YES - I get these sensations \_\_\_\_\_

**B. SENSORY TESTING**

Skin sensitivity can be examined by comparing the painful area with a contralateral or adjacent non-painful area for the presence of allodynia and an altered pin-prick threshold (PPT).

1) **ALLODYNIA**

Examine the response to lightly stroking cotton wool across the non-painful area and then the painful area. If normal sensations are experienced in the non-painful site, but pain or unpleasant sensations (tingling, nausea) are experienced in the painful area when stroking, allodynia is present.

a) NO, normal sensation in both areas \_\_\_\_\_ (0)

b) YES, allodynia in painful area only \_\_\_\_\_ (5)

2) **ALTERED PIN-PRICK THRESHOLD**

Determine the pin-prick threshold by comparing the response to a 23 gauge (blue) needle mounted inside a 2 ml syringe barrel placed gently on to the skin in a non-painful and then painful areas.

If a sharp pin prick is felt in the non-painful area, but a different sensation is experienced in the painful area e.g. none / blunt only (raised PPT) or a very painful sensation (lowered PPT), an altered PPT is present.

If a pinprick is not felt in either area, mount the syringe onto the needle to increase the weight and repeat.

a) NO, equal sensation in both areas \_\_\_\_\_ (0)

b) YES, altered PPT in painful area \_\_\_\_\_ (3)

-----

**SCORING:**

Add values in parentheses for sensory description and examination findings to obtain overall score.

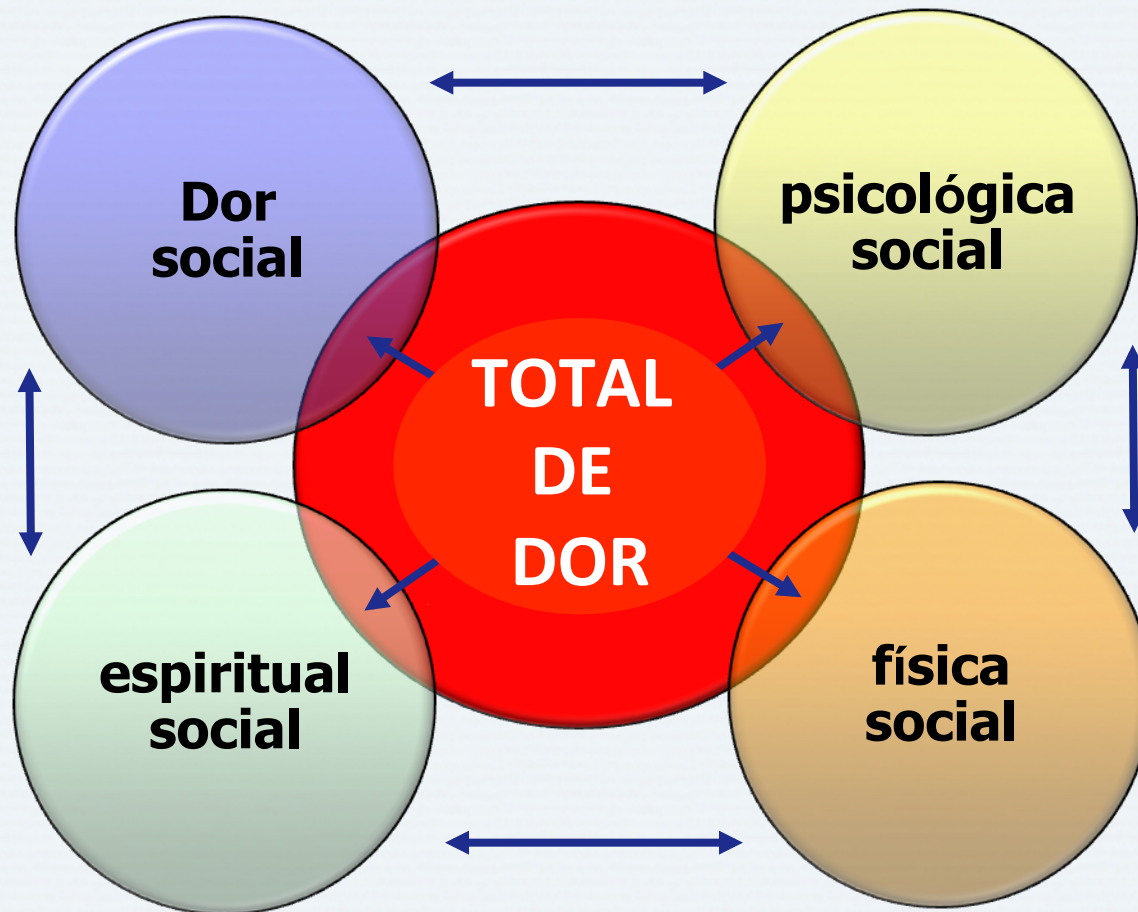
TOTAL SCORE (maximum 24) .....

If score < 12, neuropathic mechanisms are **unlikely** to be contribution to the patient's pain

If score ≥ 12, neuropathic mechanisms are **likely** to be contributing to the patient's pain

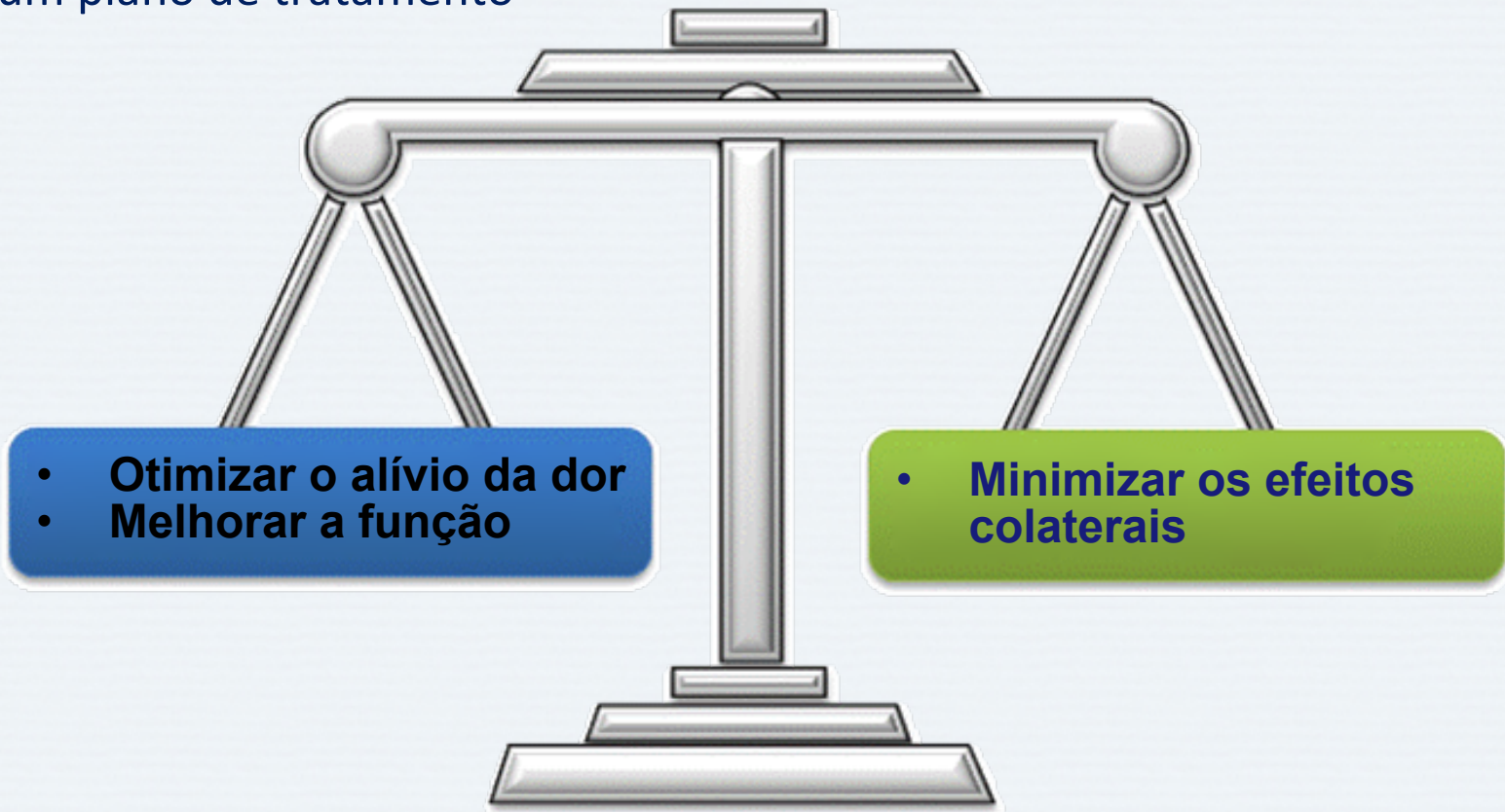
- Preenchido por um médico no consultório
- Diferencia a dor neuropática da nociceptiva
- Cinco questões de dor e dois testes de sensibilidade cutânea
- Identifica a contribuição de mecanismos neuropáticos para a dor
- Validado

# O conceito de “total de dor”



# Metas gerais no tratamento da dor

- Envolver o paciente no processo de tomada de decisões
- Chegar a um acordo sobre metas de tratamento realistas **antes de iniciar** um plano de tratamento





# Metas no tratamento da dor oncológica

- As metas são melhorar o **conforto**, a **função** e a **segurança**
- Aumentar a qualidade de vida
  - Diminuir a dor
  - Aumentar o funcionamento físico
  - Aumentar o funcionamento social
  - Recuperar os padrões normais de sono
  - Aumentar o bem-estar psicológico
  - Voltar a trabalhar
  - Qualidade e horas no trabalho
- O tratamento abrangente da dor é necessário
- A prevenção de efeitos colaterais esperados de analgésicos é importante
- Otimizar a instrução do paciente e sua família e intervenções integrativas físicas e cognitivas

# Terapia não farmacológica para dor oncológica



**Psicoterapia**



**Psicoterapia**



**Serviços/apoio social**

**Terapias não farmacológicas deverão ser usadas juntamente com farmacoterapias para tratar a condição geral do paciente**

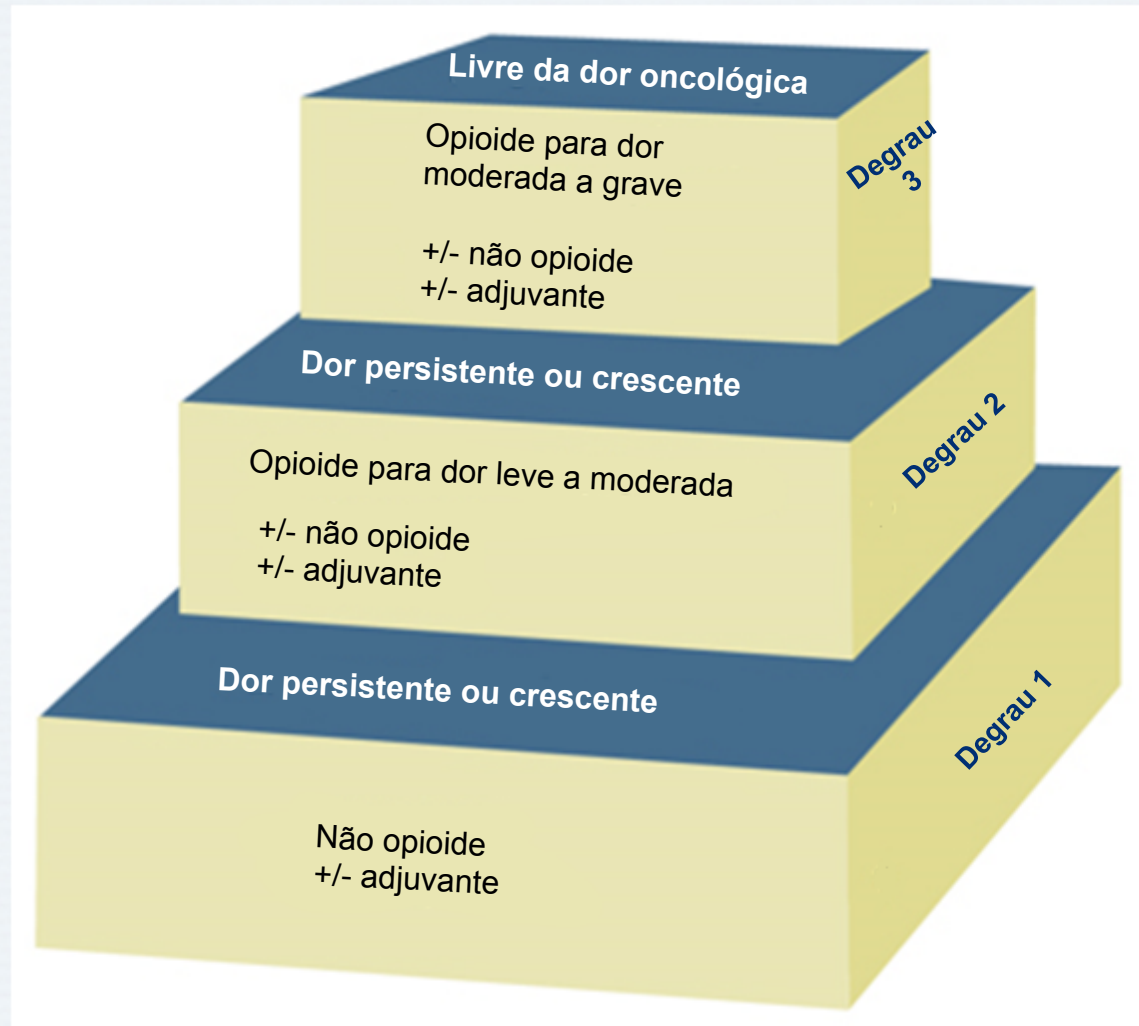


# Questão para discussão

**QUAIS ABORDAGENS NÃO FARMACOLÓGICAS PARA O TRATAMENTO DE DOR ONCOLÓGICA VOCÊ INCORPORA EM SUA PRÁTICA?**

**HÁ MODALIDADES NÃO FARMACOLÓGICAS SOBRE AS QUAIS SEUS PACIENTES FREQUENTEMENTE PERGUNTAM?**

# Tratamento farmacológico da dor oncológica



# Analgésicos não opioides

- Acetaminofeno/paracetamol
- AINEs
- Coxibs
- Metamizol

# Acetaminofeno

---

- Ação no nível molecular não é clara
- Possíveis mecanismos incluem:
  - Inibição de enzimas COX (COX-2 e/ou COX-3)
  - Interação com a via de opioides
  - Ativação da via bulboespinal serotoninérgica
  - Envolvimento da via de óxido nítrico
  - Aumento da modulação canabinoide/vaniloide

# Dosagem de acetaminofeno/paracetamol

---

- Dosagem máxima de 3 a 4 g/dia (dependendo do país)
- Ajuste da dose necessário para insuficiências hepática e renal

# AINEs para dor oncológica

- Ponderar os riscos em relação aos benefícios
- Os efeitos colaterais incluem<sup>1</sup>
  - Riscos gastrointestinais
  - Riscos cardiovasculares
  - Riscos renais
- Para pacientes com dor oncológica, os AINEs são convencionalmente usados para<sup>2</sup>
  - Dor leve
  - Dor moderada
- AINEs podem ser considerados para dor óssea<sup>2</sup>



# O que são AINEs?

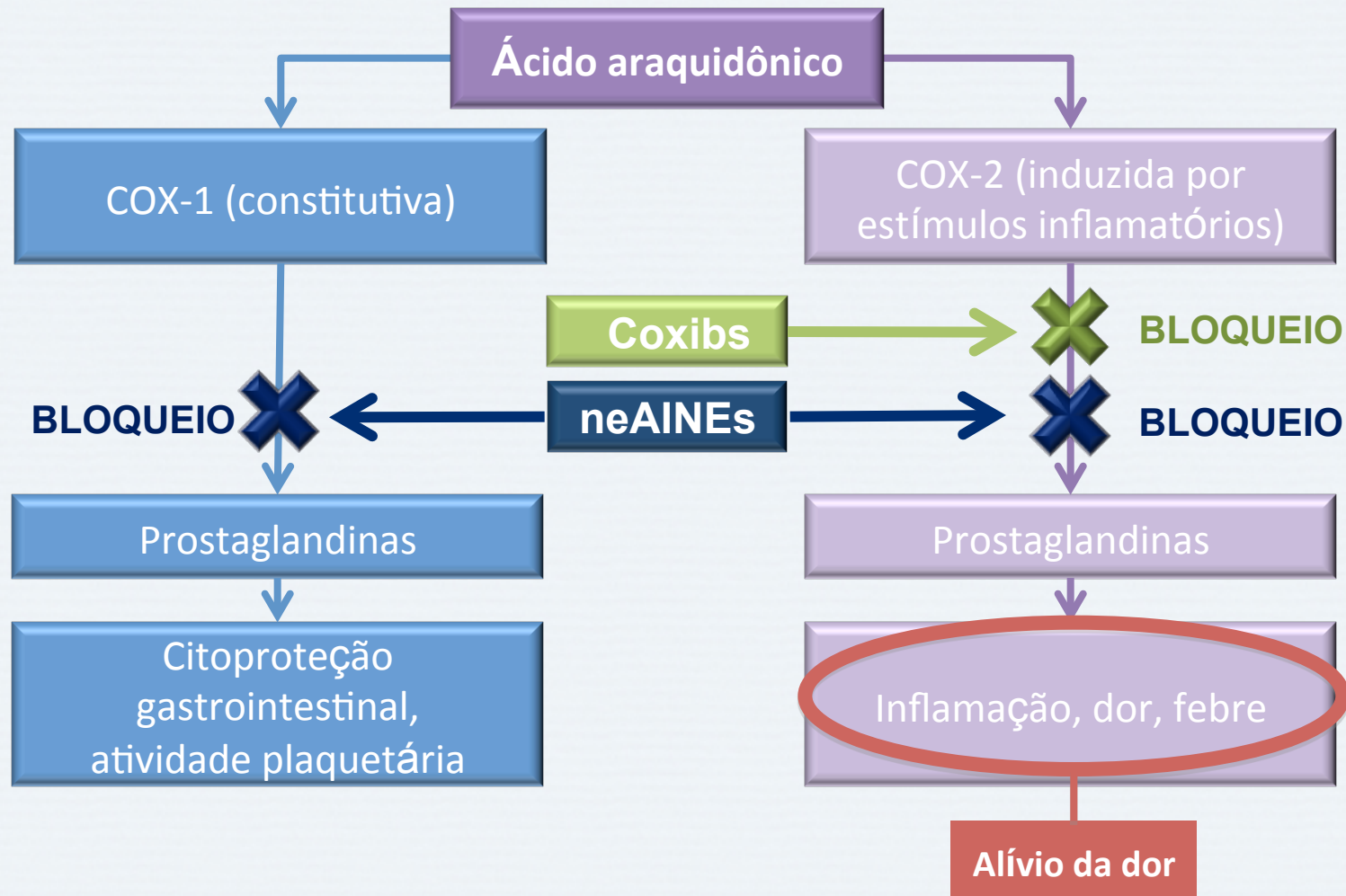
**AINE** = **A**nti-**I**nflamatório **N**ão **E**steroide

- Efeito analgésico por meio da inibição da produção de prostaglandinas
- Classe ampla que incorpora muitas medicações diferentes



- Diclofenaco
- Ibuprofeno
- Naproxeno
- Celecoxibe
- Etoricoxibe
- Parecoxibe

# Como funcionam os neAINEs/coxibs?



# Efeitos adversos de AINEs não específicos/coxibs

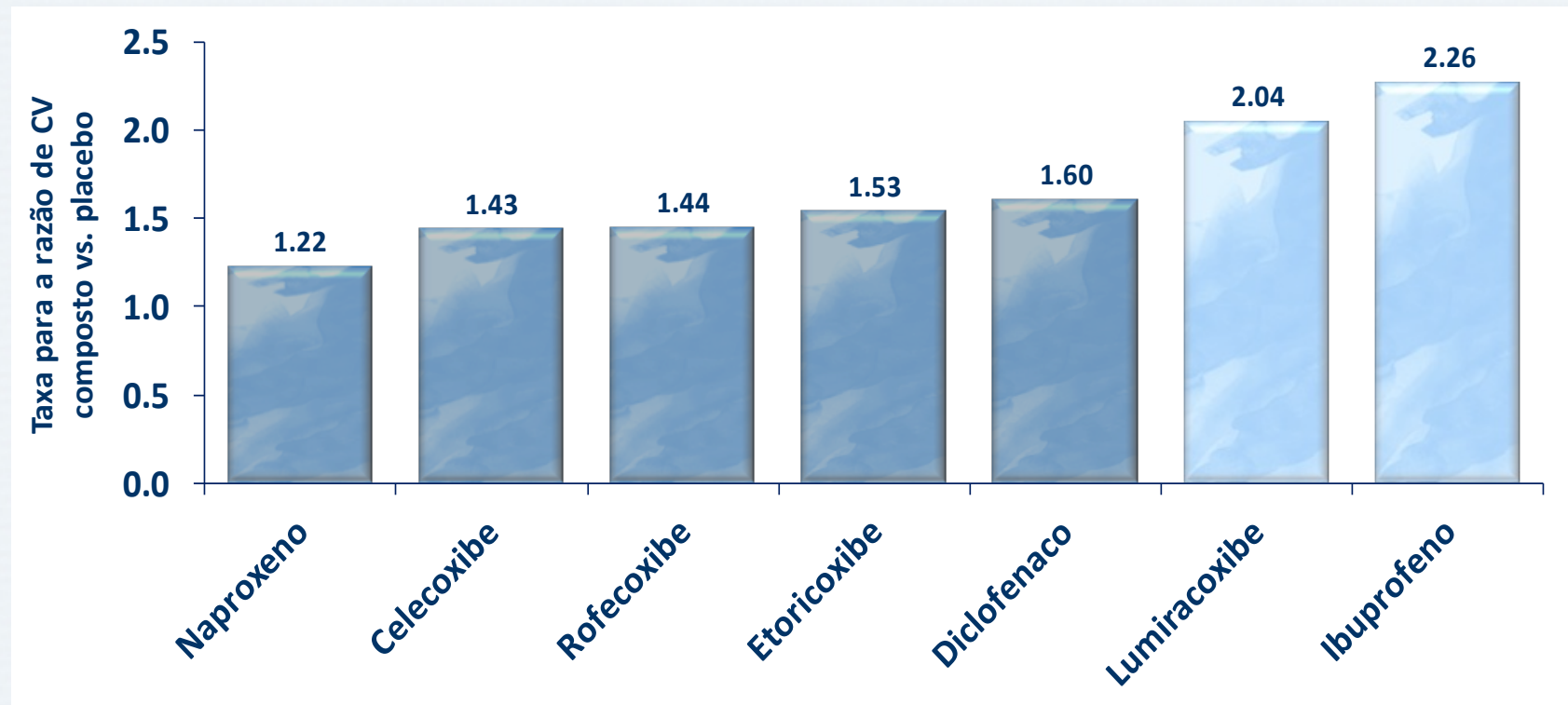
## Todos AINEs

- Gastroenteropatia - gastrite, sangramento, ulceração, perfuração
- Eventos trombóticos cardiovasculares
- Efeitos renovasculares
  - Diminuição do fluxo sanguíneo renal
  - Retenção de líquidos/edema
  - Hipertensão
- Fenômeno alérgico

## AINEs mediados por Cox-1 (AINEs não específicos)

- Diminuição da coagulação plaquetária

# AINEs não específicos/coxibs e o risco cardiovascular



O desfecho composto inclui infarto do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal ou morte cardiovascular em comparação com o placebo; gráfico baseado em uma metanálise em rede envolvendo 30 estudos clínicos e mais de 100.000 pacientes.

Coxib = inibidor da ciclo-oxigenase 2; CV = cardiovascular; AINE não específico = medicamento anti-inflamatório não esteroide não específico

Trelle S *et al.* *BMJ* 2011;342:c7086.

# Fatores de risco para complicações gastrointestinais associadas a AINEs não específicos/coxibs



AAS = ácido acetilsalicílico; coxib = inibidor específico da ciclo-oxigenase 2; GI = gastrointestinal; AINE = anti-inflamatório não esteroide; AINE não específico = anti-inflamatório não esteroide não específico; ISRS = inibidor seletivo de recaptação de serotonina

1. Garcia Rodriguez LA, Jick H. *Lancet* 1994;343(8900):769-72; 2. Gabriel SE et al. *Ann Intern Med* 1991;115(10):787-96; 3. Bardou M, Barkun AN. *Joint Bone Spine* 2010;77(1):6-12; 4. Garcia Rodríguez LA, Hernández-Díaz S. *Arthritis Res* 2001;3(2):98-101.

# Opioides para dor oncológica

**A farmacoterapia baseada em opioide é o pilar do tratamento sintomático de dor oncológica**

- São seguros para o tratamento da dor oncológica
- Fornecem um bom equilíbrio entre eficácia (alívio da dor) e efeitos colaterais
- O uso incorreto, o vício e o uso recreativo de opioides não são preocupações relevantes em pacientes com dor oncológica



# Uso de opioides para dor oncológica

- O uso qualificado de opioides é essencial para o alívio da dor oncológica
- Dor leve a moderada/não controlada com acetaminofeno ou AINE: adicionar um opioide do degrau 2\* ou 3\* administrado por via oral
- Formulações orais de liberação imediata e liberação lenta de morfina, oxicodona e hidromorfona podem ser usadas para titulação da dose
- Fentanila e buprenorfina transdérmicas são alternativas a opioides orais
- A dor irruptiva deverá ser tratada com doses adicionais de opioides orais de liberação imediata

\*Refere-se à escada analgésica da Organização Mundial da Saúde para câncer

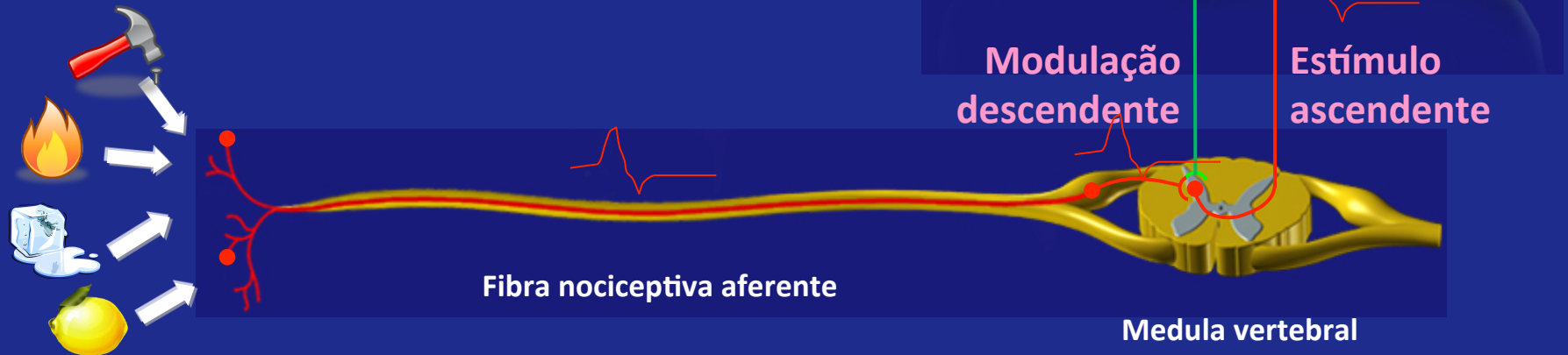
AINE = anti-inflamatório não esteroide

Caraceni A *et al. Lancet Oncol.* 2012;13(2):e58-68.

# Como opioides afetam a dor

Reduzem a dor por meio de:

- Altering limbic system activity
- Activating descending pathways
- Funcionamento na periferia



# Opioids and Pain Management

Receptor de opioide	Respostas	
<b>Mu</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Analgesia supraespinal</li><li>• Depressão respiratória</li><li>• Sedação</li><li>• Miose</li><li>• Euforia</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Efeitos cardiovasculares</li><li>• Prurido, náusea/vômito</li><li>• Diminuição da motilidade gastrointestinal</li><li>• Dependência</li><li>• Tolerância</li></ul>
<b>Delta</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Analgesia</li><li>• Euforia</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Disforia</li><li>• Efeitos psicotomiméticos</li></ul>
<b>Kappa</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Analgesia espinal</li><li>• Disforia</li><li>• Efeitos psicotomiméticos</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Miose</li><li>• Depressão respiratória</li><li>• Sedação</li></ul>

# Efeitos adversos de opioides



- Náusea
- Vômito
- Constipação

- Depressão respiratória



- Hipotensão ortostática
- Desmaio



- Comprometimento cognitivo
- Sedação
- Vertigem
- Tontura



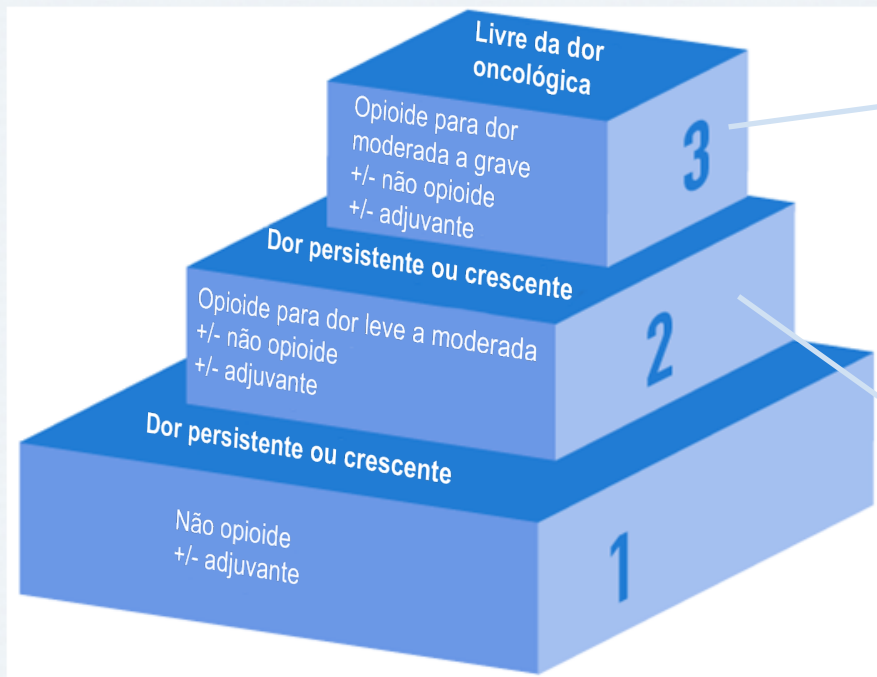
## Outros

- Coceira
- Miose
- Sudorese
- Retenção urinária

SNC = sistema nervoso central

Moreland LW, St Clair EW. *Rheum Dis Clin North Am* 1999;25(1):153-91; Yaksh TL, Wallace MS. In: Brunton L et al (eds). *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 12th ed. (versão online). McGraw-Hill; New York, NY: 2010.

# Opioides usados para dor oncológica



- Morfina
- Oxicodona
- Hidroximorfona
- Metadona
- Tapentadol
- Fentanila
- Buprenorfina

- Tramadol
- Tilidina/naloxona
- Codeína

# Mitos sobre opioides

- Os opioides estão associados ao vício na dor oncológica
- A tolerância limita o uso de opioides em pacientes com câncer
- Os opioides são perigosos devido à depressão respiratória em pacientes com câncer



**MITO**



**MITO**

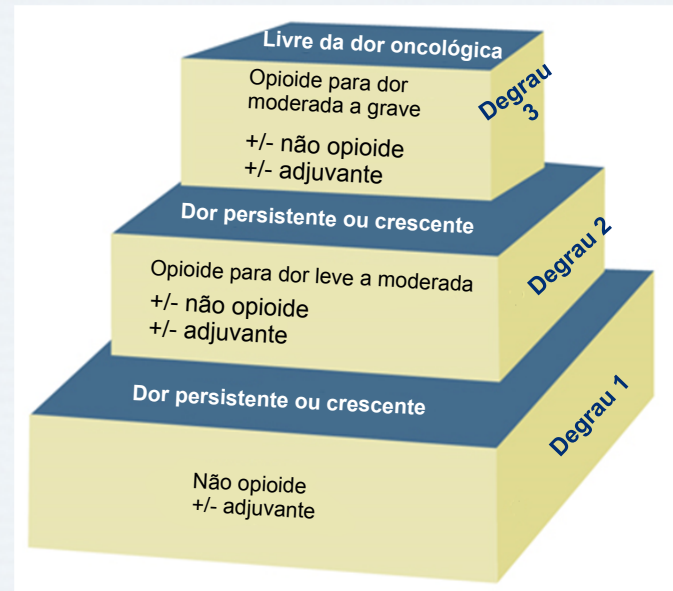


**MITO**

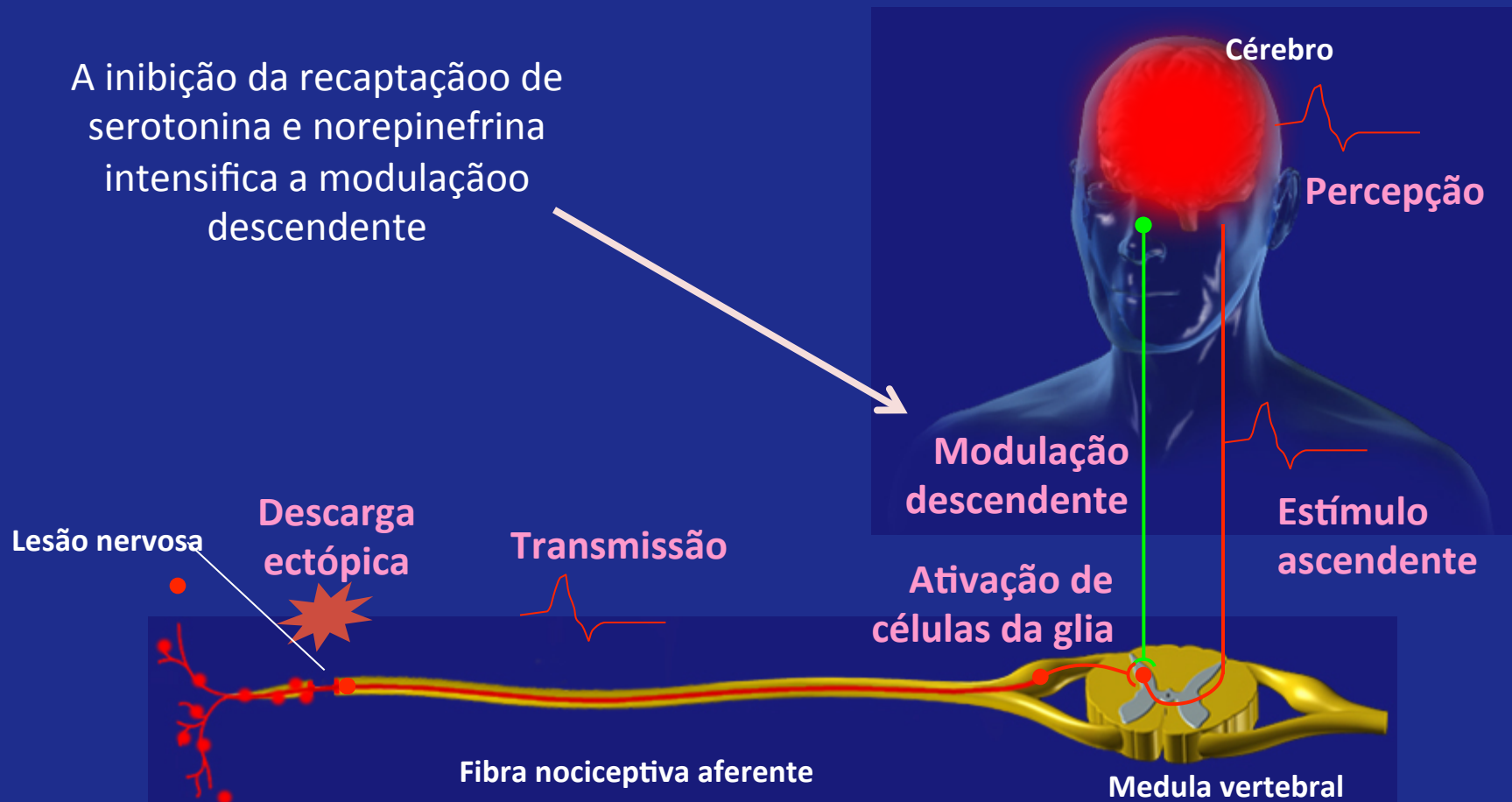


# Terapias adjuvantes na dor oncológica

- Podem ser usadas com outros medicamentos em qualquer nível da sequência de dor da OMS
- Exemplos
  - Antidepressivos
  - Anticonvulsivantes
  - Relaxantes musculares
  - Bisfosfonatos
  - Bloqueadores do canal de cálcio



# Como os antidepressivos modulam a dor



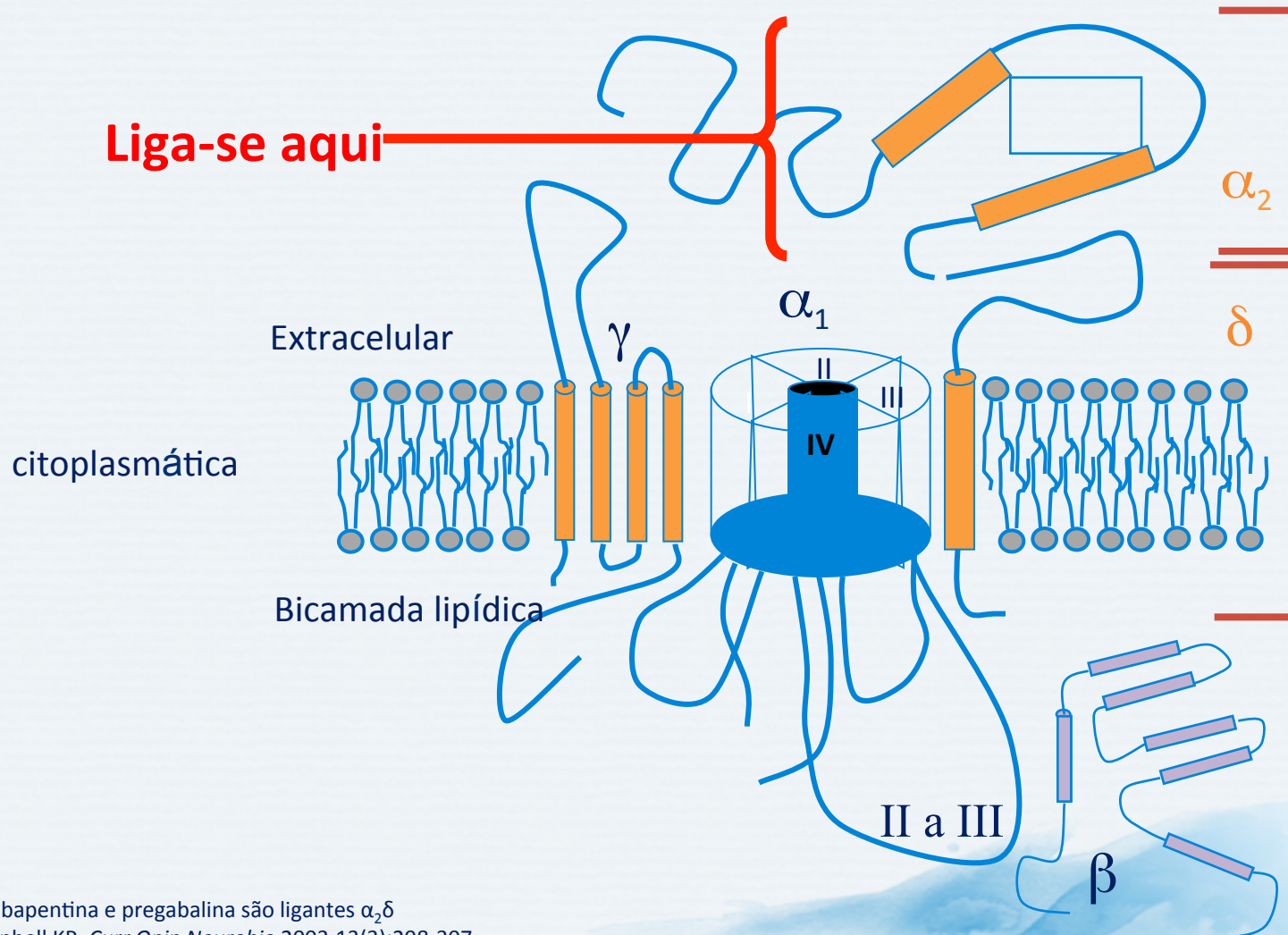
# Efeitos adversos dos antidepressivos

Sistema	ATCs	IRSNs
Sistema digestivo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Constipação</li> <li>• Boca seca</li> <li>• Retenção urinária</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Constipação</li> <li>• Diarreia</li> <li>• Boca seca</li> <li>• Náusea</li> <li>• Redução do apetite</li> </ul>
SNC	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Transtornos cognitivos</li> <li>• Tontura</li> <li>• Sonolência</li> <li>• Sedação</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tontura</li> <li>• Sonolência</li> </ul>
Cardiovascular	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipotensão ortostática</li> <li>• Palpitações</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipertensão</li> </ul>
Outros	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Visão turva</li> <li>• Quedas</li> <li>• Perturbação da marcha</li> <li>• Sudorese</li> <li>• Impotência</li> <li>• Redução da libido</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Elevação de enzimas hepáticas</li> <li>• Elevação da glicemia plasmática</li> <li>• Sudorese</li> <li>• Impotência</li> <li>• Redução da libido</li> </ul>

# Terapia anticonvulsivante para dor oncológica

- Bloqueadores do canal de sódio
- Ligantes  $\alpha_2\delta$

# Ligantes $\alpha_2\delta$ ligam-se à subunidade $\alpha_2\delta$ de canais de cálcio dependentes da voltagem



Observação: gabapentina e pregabalina são ligantes  $\alpha_2\delta$

Arikkath J, Campbell KP. *Curr Opin Neurobio* 2003;13(3):298-307;

Catterall WA. *J Bioenerg Biomembr* 1996;28(3):219-30; Gee NS et al. *Biol Chem* 1996;271(10):5768-76..

# Efeitos adversos de ligantes $\alpha_2\delta$

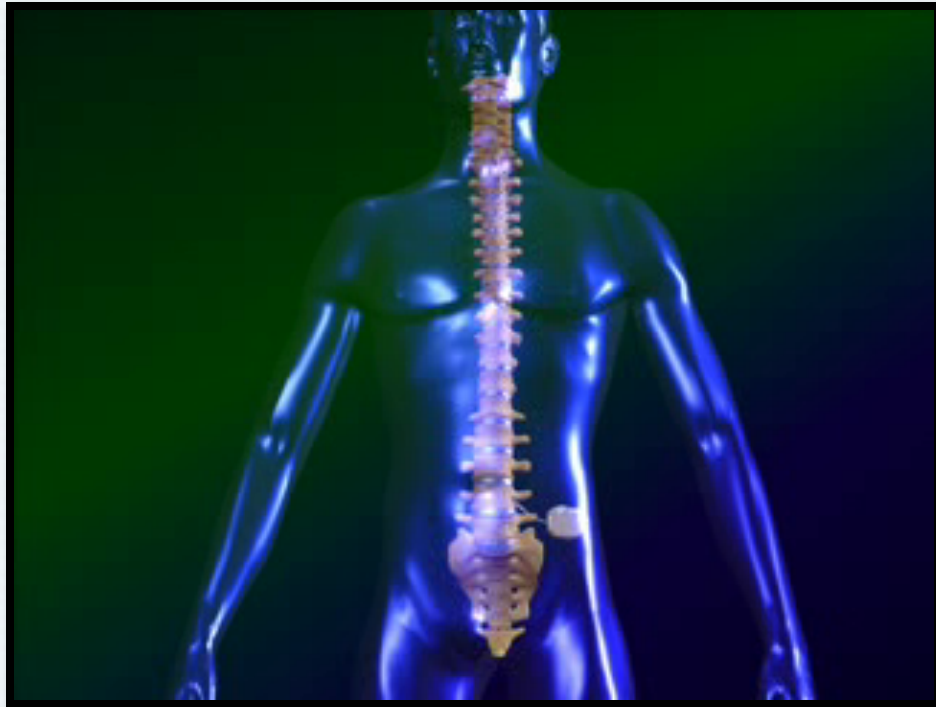
Sistema	Efeitos adversos
Sistema digestivo	<ul style="list-style-type: none"><li>• Boca seca</li></ul>
SNC	<ul style="list-style-type: none"><li>• Tontura</li><li>• Sonolência</li></ul>
Outros	<ul style="list-style-type: none"><li>• Astenia</li><li>• Cefaleia</li><li>• Edema periférico</li><li>• Ganho de peso</li></ul>



# Terapias invasivas para dor oncológica

- Recomendadas apenas para pacientes selecionados quando há insucesso da terapia farmacológica e não farmacológica
- Entidades disponíveis:
  - Terapia injetada
  - Terapia neurolítica
  - Administração intratecal da medicação
  - Dispositivos de

# Bomba intratecal

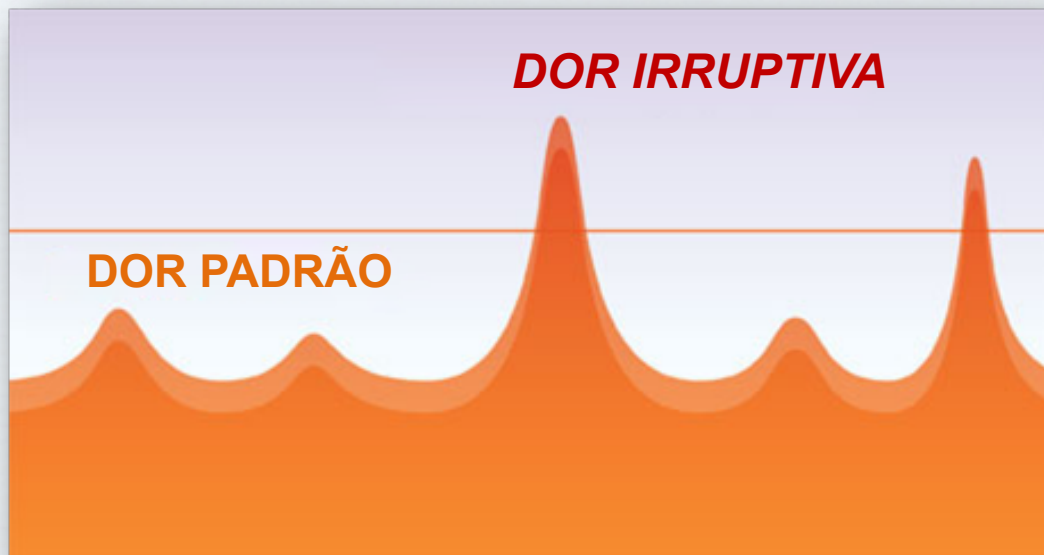


# Bomba intratecal



# O que é a dor irruptiva?

Em pacientes com câncer, a dor irruptiva geralmente refere-se a um surto temporário de dor no contexto diferente de dor crônica estável tratada com opioides



# Tratamento da dor oncológica



# Tratamento da dor irruptiva

- As medicações para dor irruptiva podem ser:
  - Um opioide oral ou parenteral de liberação imediata
  - Uma combinação de opioide + não opioide
  - Uma formulação de fentanila transmucosa de rápida ação



# Tratamento da dor óssea metastática

- As entidades incluem:
  - Tratamentos modificadores da doença
  - Radioterapia
  - Bisfosfonatos
  - Tratamentos sintomáticos
    - AINEs/coxibs
    - Esteroides
    - Opioides

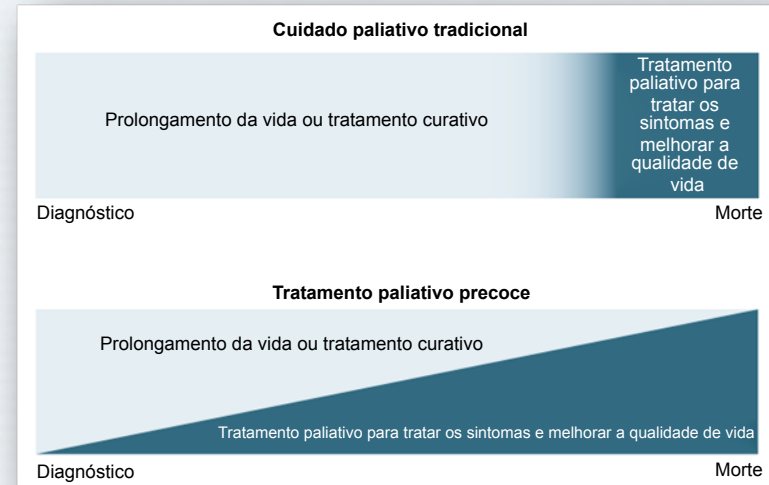
# Diretrizes selecionadas para o controle da dor oncológica

Organização	País de origem	Ano
Organização Mundial da Saúde <sup>1</sup>		1996
Federação Nacional Francesa de Centros de Luta contra o Câncer [French National Federation of Cancer Centres] <sup>2</sup>	França	2002
Rede Escocesa Intercolégiada de Diretrizes (Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN) <sup>3</sup>	Escócia	2008
RAND Corporation <sup>4</sup>	EUA	2008
Comitê de Diretrizes para Controle da Dor Oncológica de Cancer Care Ontario [Cancer Care Ontario's Cancer-related Pain Management Guideline Panel] <sup>5</sup>	Canadá	2012
Sociedade Europeia de Oncologia Médica [European Society for Medical Oncology] <sup>6</sup>	Europa	2012
Associação Europeia de Cuidados Paliativos [European Association of Palliative Care] <sup>7</sup>	Europa	2012
Rede Nacional Abrangente de Câncer dos EUA [National Comprehensive Cancer Network]	EUA	2014

1. Organização Mundial da Saúde. Organização Mundial da Saúde; 1996. 2. Krakowski I *et al.* *Br J Cancer*. 2003;89(Suppl 1):S67-S72; 3. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Control of pain in adults with cancer. A national clinical guideline. Available at: <http://www.sign.ac.uk/pdf/SIGN106.pdf>. Accessed 20 May, 2015; 4. Dy SM *et al.* *J Clin Oncol*. 2008;26(23):3879-85; 5. Cancer Care Ontario. Cancer-related pain management. Available at: <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=44127>. Accessed 20 May, 2015; 6. Ripamonti CI *et al.* *Ann Oncol*. 2012;23 Suppl 7:vii139-54; 7. Caraceni A *et al.* *Lancet Oncol*. 2012;13:e58-68; 8. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Adult Cancer Pain. Version 2.2014. Available at: <http://oralcancerfoundation.org/treatment/pdf/pain.pdf>. Accessed 20 May, 2015.

# Cuidado paliativo

- O cuidado paliativo deverá ser integrado **precocemente** na estratégia de tratamento do câncer
- O cuidado deverá ser controlado por uma equipe especializada e multidisciplinar de profissionais de saúde
- Deve-se enfatizar a QoL do paciente e de sua família



**O cuidado paliativo precoce resulta em melhores resultados para o paciente e o cuidador, melhora dos sintomas, qualidade de vida e satisfação do paciente e reduz a sobrecarga do cuidador**

# Mensagens principais

- A dor oncológica é uma condição comum
- A dor oncológica afeta gravemente a qualidade de vida de maneira adversa
- A dor oncológica constitui um sofrimento significativo para o paciente e sua família
- A avaliação cuidadosa é um pré-requisito para o tratamento eficaz da dor oncológica
- O tratamento da dor oncológica exige uma abordagem multidisciplinar
- A maior parte da dor oncológica câncer pode ser tratada de maneira segura e eficaz usando terapias de combinação com opioides
- Um paciente com câncer não precisa sofrer desnecessariamente

# Referências

- American Cancer Society. Opioid pain medicines. Available at: <http://www.cancer.org/treatment/treatmentsandsideeffects/physicalsideeffects/pain/paindiary/pain-control-opioid-pain-medicines>. Accessed February 23, 2015.
- Arikkath J, Campbell KP. Subunidades auxiliares: componentes essenciais do complexo do canal de cálcio dependente da voltagem. *Curr Opin Neurobio*. 2003; 13(3):298-307.
- Attal N, Finnerup NB. Pharmacological management of neuropathic pain. *Pain Clinical Updates*. 2010;18(9):1-8.
- Bardou M, Barkun AN. Preventing the gastrointestinal adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: from risk factor identification to risk factor intervention. *Joint Bone Spine*. 2010;77(1):6-12.
- Baron R *et al*. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol*. 2010; 9(8):807-19.
- Bennett M. The LANSS Pain Scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. *Pain*. 2001; 92(1-2):147-57.
- Bouhassira D *et al*. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain*. 2005;114(1-2):29-36.
- Boyce-Rustay JM, Jarvis MF. Neuropathic pain: models and mechanisms. *Curr Pharm Des*. 2009;15(15):1711-6.
- British Pain Society. Cancer pain management. Available at: [https://www.britishpainsociety.org/static/uploads/resources/files/book\\_cancer\\_pain.pdf](https://www.britishpainsociety.org/static/uploads/resources/files/book_cancer_pain.pdf). Accessed February 24, 2015.
- Brune K. In: Kopf A *et al* (eds). Guide to Pain Management in Low-Resource Settings. International Association for the Study of Pain; Seattle, WA: 2010.
- Cancer Care Ontario. Cancer-related pain management. Available at: <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=44127>. Accessed 20 May, 2015.
- Caraceni A, Hanks G, Kaasa S *et al*. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol*. 2012;13:e58-68.
- Catterall WA. Molecular properties of sodium and calcium channels. *J Bioenerg Biomembr*. 1996;28(3):219-30.
- Clark D. 'Total pain', disciplinary power and the body in the work of Cicely Saunders, 1958-1967. *Soc Sci Med*. 1999;49(6):727-36.
- Cleeland CS, Ryan KM. Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. *Ann Acad Med Singapore*. 1994;23(2):129-38.
- Clemens KE, Klaschik E. Symptomatic therapy of dyspnea with strong opioids and its effect on ventilation in palliative care patients. *J Pain Symptom Manage*. 2007;33(4):473-81.



# Referências

- Deandrea S, Montanari M, Moja L, Apolone G. Prevalence of undertreatment in cancer pain. A review of published literature. *Ann Oncol*. 2008;19(12):1985-91.
- Dray A. Neuropathic pain: emerging treatments. *Br J Anaesth*. 2008; 01(1):48-58.
- Dy SM, Asch SM, Naeim A *et al*. Evidence-based standards for cancer pain management. *J Clin Oncol*. 2008;26(23):3879-85.
- Edwards JE, McQuay HJ. Dipyrrone and agranulocytosis: what is the risk? *Lancet*. 2002;360(9344):1438.
- Fallon MT. Neuropathic pain in cancer. *Br J Anaesth*. 2013;111(1):105-11.
- Farrar JT *et al*. Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. *Pain*. 2001;94(2):149-58.
- Felson DT. Developments in the clinical understanding of osteoarthritis. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(1):203.
- Forde G, Stanos S. Practical management strategies for the chronic pain patient. *J Fam Pract*. 2007;56(8 Suppl Hot Topics):S21-30.
- Freyenhagen R *et al*. painDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin*. 2006;22(10):1911-20.
- Freyenhagen R, Baron R. The evaluation of neuropathic components in low back pain. *Curr Pain Headache Rep*. 2009;13(3):185-90.
- Gabriel SE *et al*. Risk for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1991;115(10):787-96.
- García Rodríguez LA, Hernández-Díaz S. The risk of upper gastrointestinal complications associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids, acetaminophen, and combinations of these agents. *Arthritis Res*. 2001;3(2):98-101.
- García Rodríguez LA, Jick H. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet*. 1994;343(8900):769-72.
- Gatchel RJ *et al*. The biopsychosocial approach to chronic pain: scientific advances and future directions. *Psychol Bull*. 2007;133(4):581-624.
- Gee NS *et al*. The novel anticonvulsant drug, gabapentin (Neurontin), binds to the alpha2delta subunit of a calcium channel. *Biol Chem*. 1996;271(10):5768-76.
- Gilron I *et al*. Neuropathic pain: a practical guide for the clinician. *CMAJ*. 2006;175(3):265-75.
- Girgis A, Lambert S, Johnson C *et al*. Physical, psychosocial, relationship, and economic burden of caring for people with cancer: a review. *J Oncol Pract*. 2013; 9(4): 197-202.
- Goudas LC, Bloch R, Gialeli-Goudas M *et al*. The epidemiology of cancer pain. *Cancer Invest*. 2005;23(2):182-90.
- Gourlay GK. Advances in opioid pharmacology. *Support Care Cancer*. 2005;13(3):153-9.
- Grosser T *et al*. In: Brunton L *et al* (eds). Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 12th ed. (versão online). McGraw-Hill; New York, NY: 2010.



# Referências

- Hamerschlak N, Cavalcanti AB. Neutropenia, agranulocytosis and dipyrrone. *São Paulo Med J.* 2005;123(5):247-9.
- IASP. Breakthrough pain in cancer patients. Available at: [http://www.iasp-pain.org/files/Content/ContentFolders/Publications2/PainClinicalUpdates/Archives/PCU06-1\\_1390263807201\\_21.pdf](http://www.iasp-pain.org/files/Content/ContentFolders/Publications2/PainClinicalUpdates/Archives/PCU06-1_1390263807201_21.pdf). Accessed February 23, 2015.
- IASP. Taxonomy. Available at: <http://www.iasp-pain.org/Taxonomy>. Accessed February 24, 2015.
- Institute of Medicine. Relieving Pain in America: A Blueprint for Transforming Prevention, Care, Education, and Research.; National Academies Press; Washington, DC: 2011.
- International Association for the Study of Pain. Faces Pain Scale – Revised. Available at: <http://www.iasp-pain.org/Content/NavigationMenu/GeneralResourceLinks/FacesPainScaleRevised/default.htm>. Acessado em: July 15, 2013.
- Iverson RE *et al.* Practice advisory on pain management and prevention of postoperative nausea and vomiting. *Plast Reconstr Surg.* 2006;118(4):1060-9.
- Jasiecka A, Maślanka T, Jaroszewski JJ. Pharmacological characteristics of metamizole. *Pol J Vet Sci.* 2014;17(1):207-14.
- Jensen TS *et al.* A new definition of neuropathic pain. *Pain.* 2011;152(10):2204-5.
- Julius D *et al.* In: McMahon SB, Koltzenburg M (eds). Wall and Melzack's Textbook of Pain. 5<sup>th</sup> ed. Elsevier; Londres, Reino Unido: 2006.
- Katz NP, Adams EH, Benneyan JC *et al.* Foundations of opioid risk management. *Clin J Pain.* 2007;23(2):103-18.
- Krakowski I, Theobald S, Balp L *et al.* Summary version of the Standards, Options and Recommendations for the use of analgesia for the treatment of nociceptive pain in adults with cancer (update 2002). *Br J Cancer.* 2003; 89(Suppl 1): S67-S72.
- Kumar R, Mehra RD, Ray SB. L-type calcium channel blockers, morphine and pain: Newer insights. *Indian J Anaesth.* 2010; 54(2): 127-31.
- Lampl C, Likar R. Metamizole (dipyrrone): mode of action, drug-drug interactions, and risk of agranulocytosis. *Schmerz.* 2014;28:584-90.
- Loblaw DA, Laperriere NJ. Emergency treatment of malignant extradural spinal cord compression: an evidence-based guideline. *J Clin Oncol.* 1998;16(4): 1613-24.
- Luckett T, Davidson PM, Green A *et al.* Assessment and management of adult cancer pain: a systematic review and synthesis of recent qualitative studies aimed at developing insights for managing barriers and optimizing facilitators within a comprehensive framework of patient care. *J Pain Symptom Manage.* 2013;46(2):229-53.
- Lussier D, Huskey AG, Portenoy RK. Adjuvant analgesics in cancer pain management. *Oncologist.* 2004;9(5):571-91.
- Mattia A, Coluzzi F. What anesthesiologists should know about paracetamol (acetaminophen). *Minerva Anesthesiol.* 2009;75(11):644-53.

# Referências

- Mayo Foundation for Medical Education and Research. Comprehensive Pain Rehabilitation Center Program Guide. Mayo Clinic; Rochester, MN: 2006.
- McDonald AA, Portenoy RK. How to use antidepressants and anticonvulsants as adjuvant analgesics in the treatment of neuropathic cancer pain. *J Support Oncol*. 2006;4:43-52.
- McMahon SB, Koltzenburg M (eds). Wall and Melzack's Textbook of Pain. 5<sup>th</sup> ed. Elsevier; Londres, Reino Unido: 2006.
- McNicol E, Strassels SA, Goudas L *et al*. NSAIDs or paracetamol, alone or combined with opioids, for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Jan 25; (1):CD005180.
- Meera A. Pain and opioid dependence: is it a matter of concern. *Indian J Palliat Care*. 2011; 17(Suppl): S36-S38.
- Mercadante S. Malignant bone pain: pathophysiology and treatment. *Pain*. 1997;69(1-2):1-18.
- Moreland LW, St Clair EW. The use of analgesics in the management of pain in rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin North Am*. 1999;25(1):153-91.
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines. Adult Cancer Pain. 2014. Available at: <http://oralcancerfoundation.org/treatment/pdf/pain.pdf>. Accessed February 24, 2015.
- Nersesyan H, Slavin KV. Current approach to cancer pain management: Availability and implications of different treatment options. *Ther Clin Risk Manag*. 2007;3(3):381-400.
- Oliveira KG, von Zeidler SV, Podestá JR *et al*. Influence of pain severity on the quality of life in patients with head and neck cancer before antineoplastic therapy. *BMC Cancer*. 2014;14:39.
- Parikh RB, Kirch RA, Smith TJ, Temel JS. Early specialty palliative care--translating data in oncology into practice. *N Engl J Med*. 2013;369(24):2347-51.
- Portenoy RK. Treatment of cancer pain. *Lancet*. 2011;377(9784):2236-47.
- Reisine T, Pasternak G. In: Hardman JG *et al* (eds). Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basics of Therapeutics. 9<sup>th</sup> ed. McGraw-Hill; New York, NY: 1996.
- Ripamonti CI, Santini D, Maranzano E *et al*. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2012;23 Suppl 7:vii139-54.
- Rolke R, Birklein F. Neuropathischer Schmerz bei Tumorerkrankungen. *Der Neurologe und Psychiater*. 2010;12:44-8.
- Ross E. Moving towards rational pharmacological management of pain with an improved classification system of pain. *Expert Opin Pharmacother*. 2001;2(1): 1529-30.
- Salmerón-García A, Navas N, Martín A *et al*. Determination of tramadol, metamizole, ropivacaine, and bupivacaine in analgesic mixture samples by HPLC with DAD detection. *J Chromatogr Sci*. 2009;47(3):231-7.
- Schiff D, O'Neill BP, Wang CH, O'Fallon JR. Neuroimaging and treatment implications of patients with multiple epidural spinal metastases. *Cancer*. 1998;83(8): 1593-601.

# Referências

- Schmidt BL, Hamamoto DT, Simone DA *et al.* Mechanism of Cancer Pain. *Mol Interv.* 2010;10(3):164-78.
- Schmidt H, Cleeland CS, Bauer A *et al.* Symptom burden of cancer patients: validation of the German M. D. Anderson Symptom Inventory: a cross-sectional multicenter study. *J Pain Symptom Manage.* 2015;49(1):117-25.
- Scholz J, Woolf CJ. Can we conquer pain? *Nat Neurosci.* 2002; 5(Suppl):1062-7.
- Schweizerhof M, Stösser S, Kurejova M *et al.* Hematopoietic colony-stimulating factors mediate tumor-nerve interactions and bone cancer pain. *Nat Med.* 2009;15(7):802-7.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Control of pain in adults with cancer. A national clinical guideline. Available at: <http://www.sign.ac.uk/pdf/SIGN106.pdf>. Accessed 20 May, 2015.
- Sist T, Miner M, Lema M. Characteristics of postradical neck pain syndrome: a report of 25 cases. *J Pain Symptom Manage.* 1999;18:95-102.
- Smith TJ, Temin S, Alesi ER *et al.* American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: the integration of palliative care into standard oncology care. *J Clin Oncol.* 2012;30(8):880-7.
- Sokka T, Pincus T. Poor physical function, pain and limited exercise: risk factors for premature mortality in the range of smoking or hypertension, identified on a simple patient self-report questionnaire for usual care. *BMJ Open.* 2011;1(1):e000070.
- Temel JS, Greer JA, Muzikansky A *et al.* Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2010;363(8):733-42.
- Trelle S *et al.* Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ.* 2011;342:c7086.
- Trescot AM *et al.* Opioid pharmacology. *Pain Physician* 2008; 11(2 Suppl):S133-53.
- van den Beuken-van Everdingen MH, de Rijke JM, Kessels AG *et al.* Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Ann Oncol.* 2007;18(9):1437-49.
- Vane JR, Botting RM. New insights into the mode of action of anti-inflammatory drugs. *Inflamm Res.* 1995;44(1):1-10.
- Verdu B *et al.* Antidepressants for the treatment of chronic pain. *Drugs.* 2008;68(18):2611-2632.
- Walk D *et al.* Quantitative sensory testing and mapping: a review of nonautomated quantitative methods for examination of the patient with neuropathic pain. *Clin J Pain.* 2009;25(7):632-40.
- Webster LR. Breakthrough pain in the management of chronic persistent pain syndromes. *Am J Manag Care.* 2008;14(5 Suppl 1):S116-22.
- Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain.* 2011;152(3 Suppl):S2-15.

# Referências

World Health Organization. Cancer pain relief. Second edition. With a guide to opioid availability. Available at: <http://whqlibdoc.who.int/publications/9241544821.pdf>. Accessed February 23, 2015.

World Health Organization. WHO's cancer pain ladder for adults. Available at: <http://www.who.int/cancer/palliative/painladder/en/>. Accessed February 23, 2015.

Yaksh TL, Wallace MS. In: Brunton L *et al.* (eds). Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 12th ed. (versão online). McGraw-Hill; New York, NY: 2010.

Zaza C, Baine N. Cancer pain and psychosocial factors: a critical review of the literature. *J Pain Symptom Manage.* 2002;24(5):526-42.

Zylla D, Kuskowski MA, Gupta K, Gupta P. Association of opioid requirement and cancer pain with survival in advanced non-small cell lung cancer. *Br J Anaesth.* 2014 Oct 10. pii: aeu351. [Publicação eletrônica anterior à impressa]