

ARTIGO CIENTÍFICO:

A DOR IRRUPTIVA NA DOENÇA ONCOLÓGICA AVANÇADA

Autora: Ângela Sofia Lopes Simões

Enfermeira Especialista em Enfermagem Médico-Cirúrgica

Pós graduada em Cuidados Paliativos

Mestre em Tratamento de Suporte e Cuidados Paliativos no doente oncológico

Morada: Avenida de Espanha lote 36, 6º esquerdo 6000-078 Castelo Branco Portugal

Instituição onde exerce funções: Serviço de Cirurgia Mulheres – ULSCB Hospital Amato Lusitano

Endereço electrónico: angela.simoes@gmail.com

Resumo:

A doença oncológica, atendendo à sua natureza, percurso e tratamento assume-se numa dimensão especial pelo enorme impacto no indivíduo - ao nível físico, psicológico, espiritual, social e na família e comunidade. O sintoma mais temido pelos pacientes e famílias é indubitavelmente a dor. Apesar de nos últimos anos os avanços na área do tratamento da dor terem sido enormes ainda existem lacunas para um tratamento global, como é o caso da dor irruptiva.

A dor irruptiva é uma dor de aparição espontânea, idiopática, não relacionada com uma pauta analgésica determinada, nem a funções ou movimentos corporais.

O objetivo deste estudo foi sistematizar conceitos e definições de dor associados à doença oncológica, entender o mecanismo do aparecimento da dor irruptiva e conhecer as melhores formas para o seu alívio. Através da revisão bibliográfica encontramos as principais barreiras ao tratamento correcto deste tipo de dor e as formas mais adequada, na actualidade, para a controlar.

Descritores: Neoplasias, Dor, Terapêutica, Assistência Paliativa

Introdução

Imaginem ter uma dor incompreendida, incapacitante e constante Os nossos doentes oncológicos não precisam de imaginar, sentem-na! E as famílias vivem-na! Segundo Twycross, a dor é o sintoma que mais angústia causa nos doentes e famílias, e os doentes assumem-na como prioritária no seu tratamento, porque influencia o controlo de outros sintomas como a insónia, a depressão, a ansiedade, a anorexia, entre outros.⁽¹⁾ Os receios mais frequentes dos doentes oncológicos são: o medo de serem abandonados e a dor. Sem o alívio da dor, a sobrevivência é tida como impossível. Preocuparmo-nos com a dor é urgente, porque esta realidade é agora!

Em 1985 registaram-se aproximadamente cinco milhões de mortes devido a doença oncológica. Estima-se que em 2015 esse número suba para os nove milhões. 70 a 80% destes doentes experimentarão dor moderada a severa e muitos morrerão com dor não controlada, apesar das evidências mostrarem que em 80% dos doentes é possível obter um controlo completo com analgésicos orais, quer isolados quer combinados com coadjuvantes.⁽²⁾ Além disso estima-se que 20% dos síndromes dolorosos intensos não responderam à terapia instituída baseada na escada analgésica da OMS, e foram considerados como síndromes dolorosos rebeldes, de difícil controlo ou tolerantes à terapêutica com opióides.⁽³⁾

Actualmente dispomos de formas eficazes de controlo da dor, como utilização de analgésicos seguros, incorporação de técnicas inovadoras de anestesia, o uso de uma grande quantidade de dispositivos para administração de fármacos, protocolos de actuação, criação de unidades específicas para o tratamento da dor. Todas vieram permitir uma melhor e mais adequada analgesia. No entanto, dos vários milhões de pessoas em todo o mundo que sofrem de algum tipo de dor, uma grande percentagem é tratada de forma insuficiente, desadequada ou não recebe qualquer tipo de tratamento por diversos e complexos motivos.

As principais razões para esta situação catastrófica são a inexperiência, a falta de conhecimento dos princípios simples e manuseio dos analgésicos efectivos e em muitos países a indisponibilidade de analgésicos opióides fortes.⁽²⁾ Segundo Pessini (2002) em relação à dor, constata-se que grande parte dos profissionais de saúde não sabe o que significa “dor” quando falam dela.⁽⁴⁾ Num estudo, dos vários que poderíamos referir, Padrol et al concluem que actualmente, nos hospitais ainda se trata a dor segundo o seu processo evolutivo e não segundo as particularidades do doente. Referiu também que a alta prevalência que encontrou se deve à não aplicação das directrizes da Escada Analgésica da OMS, já que os analgésicos eram administrados apenas quando o doente os solicitava. A via de administração de eleição era a oral seguida da endovenosa e segundo a opinião dos profissionais a via subcutânea era menos eficaz que a intramuscular considerada analgésica por si só.⁽⁵⁾

Nos últimos anos muito se tem evoluído em termos de tratamento da dor, onde o estabelecimento de directrizes e a fundamentação da escada analgésica de OMS em 1980 veio dar um contributo fundamental. Mas mesmo com a dor basal controlada, um número bastante elevado de doentes refere dor intermitente e severa. Segundo Nabal e Madrid a dor episódica constitui um fenómeno heterogéneo e frequente nas situações de doença oncológica avançada, diminuindo a qualidade de vida dos doentes. Até agora, a falta de meios terapêuticos suficientemente eficazes, fez com que os profissionais de saúde desvalorizassem este tema. Actualmente existem já estudos suficientes que nos permitem um conhecimento aprofundado do tema para providenciar um cuidado adequado.⁽⁶⁾

Ao consultarmos autores que muito contribuíram para o estudo da fisiopatologia e tratamento da dor irruptiva, constatamos de imediato a falta de uniformização em relação aos termos aplicados como sinónimos, sem o serem. Um estudo recente sobre as características da dor oncológica levado a cabo pela Task Force on Cancer Pain of the International Association of the Study of Pain (IASP), encontrou grandes diferenças no diagnóstico e tratamento da dor irruptiva nos diferentes países estudados, através de discussões com vários especialistas de todas as partes do mundo. O termo 'breakthrough pain' é unicamente anglo-saxónico. O termo “episódico” ou “transitório” é o mais referenciado em países como a França, Alemanha, Itália e Espanha. Além das diferenças em termos de nomenclatura, alguns médicos consideram que flutuações numa dor basal devem-se exclusivamente a uma terapia farmacológica desadequada. Na Inglaterra, frequentemente é usado o termo irruptivo e dor de fim de dose de forma indiferenciada. Médicos tunisinos defenderam que exacerbações da dor faziam parte da trajectória normal da doença oncológica, que deveria ser tratada com progressivos aumentos da dose dos analgésicos opióides. A IASP Task Force considera que em muitas partes do mundo o fenómeno da dor irruptiva não está a ser tratado como um síndrome *per se* que merece um cuidadoso diagnóstico e tratamento específico.⁽⁷⁾

Coluzzi, em 1998, citado por Nabal e Madrid⁽⁶⁾ englobou na dor episódica três tipos de dor, que em comum têm o facto de serem transitórias sobre uma dor basal já controlada com fármacos opióides. Diferencia-as em: dor incidental, dor de fim de dose e dor irruptiva. A dor incidental surge de forma esperada após um estímulo voluntário, involuntário ou emocional, muito frequente nos casos de metastização óssea. A radioterapia paliativa pode ter um importante papel no alívio deste tipo de dor quando as lesões dolorosas estão bem localizadas e não são universais. Outra linha de intervenção é o uso de Estrôncio-89 como coadjuvante da radioterapia externa, um radiofármaco capaz de se fixar nas metástases blásticas e promover a analgesia, estratégia especialmente indicada nos casos de múltiplas metástases e distribuídas de forma

universal.^(6,8) Temos também disponível, a administração de inibidores da reabsorção óssea, como os bifosfatos, eficazes no alívio da dor e na prevenção de fracturas a médio e longo prazo. Utiliza-se especialmente nas metástases líticas próprias do cancro da mama e do mieloma múltiplo.^(6,9) Existem intervenções mais complicadas mas imprescindíveis como a cirurgia descompressiva, no caso de compressão medular e a cirurgia ortopédica no caso de fractura patológica. Na dor neuropática, apesar de não ser puramente etiológico, deve considerar-se a eficácia dos bloqueios nervosos e dos antidepressivos tricíclicos eficazes na dor neuropática lancinante.^(9,10,11) A dor de fim de dose surge sempre antes da hora de administração do fármaco basal eleito e significa necessariamente um desajuste entre a dose do fármaco instituído e a intensidade de dor existente. “...o tratamento da dor de fim de dose, é simples: aumentar a dose de opióide até cobrir as necessidades do doente.”⁽⁶⁾ p.49

A dor irruptiva é uma dor de aparição espontânea, idiopática, não relacionada com uma pauta analgésica determinada, nem a funções ou movimentos corporais e que corresponderá ao *Breakthrough pain* dos estudos anglo-saxónicos.^(3,6,12,13) “Se atendermos ao seu padrão temporal, a dor irruptiva é uma dor de difícil controlo.”⁽³⁾ p.44.

Prevalência

Os estudos sobre dor irruptiva são ainda escassos mas demonstram a gravidade da situação e as repercussões nefastas no doente e família. Em 1984 é publicada a monografia “Cancer Pain” pelo Ministério da Saúde Canadiano que retoma as ideias deixadas pelo Expert Committee da OMS em 1980, que indicava aos médicos a necessidade de administração de analgésicos opióides “pelo relógio” para controlo da dor oncológica. Identificar e tratar a dor irruptiva, era nesta época, um elemento secundário.⁽⁷⁾ Um dos primeiros estudos publicados, de referência obrigatória, foi realizado por Portenoy and Hagen, em 1990, onde definiram pela primeira vez a dor irruptiva como um tipo de dor de difícil controlo que surgia de forma transitória em 64% dos doentes com dor basal controlada.⁽⁶⁾ Noutro estudo realizado por Fine e Bush em 1998, conclui-se que 86% dos 22 doentes estudados apresentavam dor irruptiva de intensidade severa, com predomínio nos estados avançados da doença oncológica e durante o período diurno.⁽¹⁴⁾ Portenoy e Payne, em 1999, encontraram dor irruptiva em 51,2% dos 164 doentes estudados e em 50% deles não se encontrou nenhum factor desencadeante.⁽¹²⁾ No estudo de Nabal et al, dos 46 doentes estudados 60% apresentaram dor contínua e simultaneamente dor irruptiva, com uma frequência de 3,22 episódios por dia. A intensidade média da dor basal foi medida com a Escala Analógica Visual, onde a classificaram com 29,2/100 e a intensidade média da dor irruptiva em 57,5/100.⁽³⁾ Em 2000, a literatura sobre dor irruptiva em doentes oncológicos

torna-se substancial, especialmente nos Estados Unidos da América. Muitas destas novas investigações surgiram devido ao desenvolvimento e teste de novos opióides analgésicos e formas de administração. Simultaneamente o estudo da dor irruptiva ganha adeptos, por se tratar de um desafio em termos de controlo da dor.⁽⁷⁾

Fisiopatologia e perfil de tratamento

A elevada incidência da dor irruptiva em doentes oncológicos, como demonstram os estudos referidos afecta ainda mais o controlo da dor. A frequente aparição de uma dor inesperada, de grande intensidade e sem um mecanismo que a desencadeie provoca a deterioração do estado do doente e da própria família. A sua fisiopatologia é marcada por diversos itens confirmados nos vários estudos realizados: dor aguda e transitória; em doentes com a dor basal tratada com opióides potentes; a maioria das vezes idiopática.^(3,6) Portenoy e Payne confirmam estes dados e acrescentam outros de fundamental valor: o número médio de episódios de dor irruptiva é 6, a dor atinge a sua intensidade máxima após 3 minutos de ter começado. Concluem também que a intensidade da dor irruptiva e a frequência dos episódios influenciava a percepção do doente da sua dor basal, anteriormente controlada. Os doentes com dor irruptiva apresentavam maior ansiedade e maiores limitações físicas e sociais, o que a transforma num fenómeno prevalente e heterogéneo.⁽¹²⁾

Sendo esta dor de tão difícil controlo, o seu tratamento deveria direccionar-se para uma avaliação exhaustiva e a aplicação de técnicas farmacológicas e não farmacológicas eficazes. Na avaliação é importante recolher o máximo de dados sobre: topologia, duração, intensidade, existência de factores desencadeantes, previsibilidade do seu aparecimento, tipologia e etiologia da dor.⁽¹⁴⁾ Com a finalidade de alcançar o tratamento mais idóneo possível é necessário recolher informações em relação à frequência de episódios de dor irruptiva, a temporalidade em relação aos intervalos de administração da dose basal, a localização da dor irruptiva e da dor basal e a eficácia do tratamento quer da dor irruptiva quer da dor basal.⁽¹⁵⁾ A fisiopatologia da dor irruptiva é normalmente idêntica à da dor oncológica de base, assim, segundo os tecidos lesionados e a descrição da dor pode ser nociceptiva visceral, nociceptiva somática ou neuropática.⁽¹⁴⁾

A estratégia terapêutica para a dor irruptiva normalmente envolve, numa primeira linha um aumentar gradual da dose do opióide prescrito em calendário ou diminuir o intervalo entre doses para despiste de dor severa por final de dose. Até agora, a forma mais rápida de obter efeito analgésico é através da administração intravenosa de bolus, que normalmente demora 2 a 5 minutos para a metadona e 15 a 30 minutos para a morfina e hidromorfina. Se disponível, o PCA poderá desempenhar um efeito importante porque permite ao doente administrar rapidamente

doses de resgate em casos de episódios de dor severa.⁽⁷⁾ Segundo Bruera, citado por Colleau *“É difícil titular analgésicos opióides para a dor irruptiva, porque, por um lado a dose de opióides que mantêm confortável o doente durante o dia torna-se ineficaz perante a dor irruptiva, por outro lado, a manutenção da dose de opióide que consegue aliviar a dor irruptiva, durante todo o dia, poderia sedar severamente o doente.”*⁽⁷⁾ p.3, podendo ser necessárias várias tentativas de titulação de dose até se encontrar a dose mais eficaz.

Como a dor irruptiva envolve uma intensidade de dor severa, de início súbito e que se prolonga por um curto período de tempo é importante encontrar um opióide que consiga responder a todas estas necessidades. Adequado à intensidade, de efeito terapêutico de início rápido e com curto período de acção. De acordo com Bruera, citado por Colleau, deverá ser usado, sempre que possível, o mesmo opióide instituído para a dor basal. *“É menos dispendioso, mais simples e mais fácil de identificar possíveis efeitos secundários, especialmente quando lidamos com doentes polimedicados.”*⁽⁷⁾ p.3

Tenta-se encontrar um opióide que apresente maior rapidez de acção ao nível da mucosa oral, com farmacocinética semelhante às fórmulas parenterais e com um farmacodinâmica previsível.⁽¹⁴⁾ A via oral é a mais conveniente e preconizada pela escada analgésica da OMS e a morfina é normalmente o analgésico opióide de primeira escolha.⁽⁷⁾ Deveremos introduzir morfina de acção rápida, numa percentagem de 5 a 15% da dose total de morfina. O limite inferior deste intervalo é utilizado em doentes fragilizados ou que apresentam dor irruptiva moderadamente severa. O limite superior é utilizado quando se prevê uma dor irruptiva grave e se o risco não for demasiado grande, tendo em conta a idade do doente e a presença de insuficiência de órgão grave que predisponham à toxicidade opióide.⁽¹⁶⁾ A dose exacta de morfina de acção rápida será a dose que alivie a dor sem efeitos secundários graves, por isso é necessária uma individual e cuidadosa titulação.⁽⁷⁾ No entanto a morfina de acção rápida pode demorar entre 30 a 45 minutos até se tornar efectiva, devido à baixa biodisponibilidade oral, relacionada com a intensa biotransformação decorrente da primeira passagem pelo fígado.⁽¹⁵⁾ Preparações rectais podem conseguir uma analgesia a partir dos 10 minutos. Apesar da administração de comprimidos de morfina não estar ainda autorizada por esta via, estudos empíricos comprovam a sua eficácia.^(1,18)

Nos últimos anos foi desenvolvido um fármaco que promete revolucionar o controlo da dor irruptiva com o mínimo de efeitos secundários. O OTFC (oral transmucose fentanyl citrate) obtem uma analgesia eficaz porque combina as vantagens da fisiologia da mucosa oral com as físico-químicas próprias do citrato de fentanil. A mucosa oral tem características que a tornam na via de administração de eleição para tratamentos analgésicos rápidos e eficazes: grande área de superfície, temperatura uniforme, alta permeabilidade, boa vascularização, o que permite a rápida

absorção de fármacos. A morfina por ser hidrofílica é lentamente absorvida pela mucosa oral, o que leva a analgesias tardias. Pelo contrário o citrato de fentanil é muito lipofílico o que implica rápidas absorções ao nível transcelular da mucosa oral e uma rápida extensão e distribuição ao SNC conduzindo a quase imediatas analgesias.⁽¹⁷⁾ Está indicado em doentes já controlados com opióides fortes (o equivalente a pelo menos 60mg/dia de morfina oral) e que conseguem tolerar os efeitos secundários.^(17,19) Estudos realizados sobre a farmacocinética do OTFC, concluíram que 25% do fármaco é imediatamente disponibilizado pela mucosa oral, possibilitando uma rápida acção analgésica. Dos 75% restantes, 25% escapa à eliminação hepática e intestinal de primeira passagem e torna-se sistémicamente disponível e os restantes 50% não são absorvidos, obtendo assim um biodisponibilidade de 50% com um efeito médio de 6 horas, muito semelhante ao efeito da morfina I.V. ^(15,19) Ensaio clínico, citados por Gracia, concluem também, que o OTFC é o único fármaco que provou ser eficaz e seguro no tratamento da dor irruptiva.⁽¹⁵⁾ O estudo realizado por Coluzzi et al, onde compararam a eficácia do OTCF e a morfina de acção rápida, em 134 doentes tratados com opióides fortes, concluí que o OTCF é significativamente mais eficaz que a morfina de acção rápida no tratamento da dor irruptiva e os principais efeitos secundários descritos foram sonolência, náuseas e obstipação.^(19,20) Compartilha da mesma opinião Zeppetella.⁽¹³⁾

Devemos ensinar o doente a tomar o analgésico de acção rápida imediatamente após o início da dor irruptiva, já que aguardar algum tempo pode fazer com que o seu controlo seja mais difícil.⁽¹⁴⁾ Segundo Gomez Sancho e Ojeda Martin “*É muito importante explicar ao doente os benefícios das doses de resgate. Detectamos uma infrautilização das doses extra relacionadas com a falta de informação*” ⁽²¹⁾ p.473. O OTFC escapa à regra dos 5% a 15% da dose basal de opióide instituída para a dor basal.⁽¹⁶⁾ A dose inicial deve ser de 200 microgramas, aumentando gradualmente conforme necessário ao longo do intervalo de dosagens disponíveis (200,400, 600, 800, 1200 e 1600 microgramas). Se a analgesia adequada não for obtida em 15 minutos após o doente ter acabado de consumir uma única dose, pode ser consumida uma segunda unidade com a mesma dosagem. Não devem ser utilizados mais do que 2 unidades para tratar uma crise individual de dor irruptiva. Os doentes deverão ser vigiados cuidadosamente durante o período de titulação até ser atingida a dose que proporciona analgesia adequada com efeitos secundários aceitáveis, utilizando uma única dose de OTFC por cada crise de dor. Se o doente experimentar mais de 4 episódios de dor irruptiva por dia, ao longo de um período superior a 4 dias consecutivos, a dose de opióide de acção prolongada prescrito para a dor basal deve ser reavaliado.⁽¹⁹⁾ Foi autorizada a introdução no mercado do OTFC pela Infarmed, em Portugal, a 30/7/2001 e possui o nome comercial de Aqtic.⁽¹⁹⁾ Devemos ensinar os nossos doentes a guardar

convenientemente este fármaco, longe do alcance de crianças e pessoas que não consomem analgésicos opióides, já que a dose de OTFC é potencialmente fatal nestes casos⁽¹⁹⁾

A prescrição do OTFC deve ser criteriosa, como para qualquer opióide, e as precauções durante a sua administração são semelhantes às de outros analgésicos opióides agonistas puros⁽¹⁶⁾. Está contra-indicado em doentes com depressão respiratória grave ou situações graves de obstrução pulmonar e em doentes medicados com inibidores da monoamino-oxidase (IMAO) ou nas duas semanas após cessar o uso de IMAO. Deve ser administrado com precaução em doentes com hipotensão, hipovolémia ou com insuficiência hepática e renal.^(16,19) Devemos dar especial atenção aos doentes que apresentem xerostomia ou mucosite porque a eficácia do fármaco pode estar diminuída. Nos casos de xerostomia devemos ensinar o doente a hidratar a boca com bochechos de água antes da administração do OTFC, nos casos de mucosite extensa, além da eficácia do fármaco ficar seriamente comprometida a sua utilização pode ser extremamente dolorosa para o doente.

Medidas não farmacológicas, como a mudança de decúbitos, reabilitação, e controlo de sintomas associados podem aliviar a dor irruptiva.⁽⁷⁾ Podemos também associar aos opióides de acção rápida técnicas não farmacológicas comportamentais que poderão ajudar no controlo da ansiedade provocada pelos episódios de dor irruptiva, como a visualização criativa, relaxamento e distracção. A visualização consegue uma libertação mental efectiva devido à abstracção que induz através da imaginação do doente; o relaxamento consegue um efeito benéfico ao nível da diminuição da tensão muscular e como indutor do sono; a distracção permite ao doente concentrar-se numa actividade agradável, especialmente importante quando o doente aguarda o início do efeito terapêutico dos analgésicos.^(22,23) Podemos também testar a eficácia de técnicas de estimulação cutânea, como o TENS, a aplicação de calor e frio, a acupunctura e massagens de pressão que nalguns tipos de dor poderão conseguir um efeito efectivo na diminuição ou bloqueio da percepção de dor. As técnicas de biofeedback e hipnose podem ser úteis por fornecer ao doente formas de controlar períodos de ansiedade e assim evitar a exacerbação da percepção da dor.^(23,24)

Conclusão

Uma dor severa que não é aliviada acarreta consequências físicas, psicológicas e sociais adversas. O doente tem direito a um tratamento adequado à sua dor e que se respeite a sua avaliação individual. Além disso, o não tratamento da dor por “ignorância”, por “medo das reacções adversas”, ou por negligência leva à violação grave de princípios bioéticos perfeitamente estabelecidos. Quando apesar de existirem diversas técnicas de alívio da dor estudadas e aceites por organismos mundiais, não são utilizadas, viola-se o princípio da beneficência e da não

maleficência. Quando existe uma grande percentagem de doentes que não têm acesso aos meios de controlo da dor, viola-se o princípio da justiça. Quando incutimos nos doentes o medo no uso de opióides fortes devido ao enraizamento em nós próprios de mitos ridículos e infundados, violamos o princípio da autonomia, ao privar o doente de uma opção consciente e segura.

Quando conseguirmos ver nos doentes, pessoas com realidades individuais, em vez de casos clínicos, talvez consigamos perceber que temos que ir mais além da medicação analgésica. Porque os medicamentos podem tratar a dor mas não curam todas as dores. A pior de todas é a dor da alma, a dor dos afectos ou a dor da falta dos afectos, e essa tratamos nós com a nossa disponibilidade, empatia, carinho, humor e profissionalismo.

Bibliografia

1. **TWYXCROSS, R.** Cuidados Paliativos. Lisboa. Climepsi Editores. 2003
2. **HANKS, G.W.** Cancer pain and the importance of its control. Londres. Anticancer Drugs. 1995; 6 Suppl. 3:14-17
3. **NABAL, M. et al.** Prevalencia del dolor episódico y continuo en cuidados paliativos. Rev. Soc.Esp.Dolor.2001;8:265-268.
4. **PESSINI, L.** Humanização da dor e sofrimento humano no contexto hospitalar. São Paulo. Revista Bioética. 2002; 10: 51-72
5. **PADROL, A. et al.** Estudio de la prevalencia del dolor crónico en pacientes hospitalizados. Rev. Soc.Esp.Dolor.2001;8:555-561.
6. **NABAL, M. MADRID, F.** Dolor episódico: definición, etiología y fisiopatología. Rev. Soc.Esp.Dolor.2002;9:88-93.
7. **COLLEAU, S.M.** The significance of breakthrough pain in cancer, disponível em www.who.int
8. **CALVO MANUEL, F.A. MUNOZ GARCIA, C.** El dolor: radioterapia antiálgica. In: González Baron, M. et al. Tratado de Medicina Paliativa. Madrid. Editorial Panamericana.1996;509-518
9. **ORDONEZ GALEGO, A. CASTRO, J. LEON, A.** El dolor IV: tratamiento adyuvante. In: González Baron, M. et al. Tratado de Medicina Paliativa. Madrid. Editorial Panamericana.1996;482-494
10. **ROSNER, H.L.** Havent got time for the pain. São Francisco. Aids Care Journal. 1997.
11. **OLIVEIRA, S.A. et al.** O papel dos bloqueios anestésicos no tratamento da dor de origem cancerosa. São Paulo. Rev. Bras. Anesthesiol. 2003;53:654-662
12. **PORTENOY, R.K. PAYNE, D.** Breakthrough pain: characteristics and impact in patients with cancer pain. Pain. 1999;81:129-134.
13. **ZEPPESELLA, G.** Studies confirm effectiveness of fentanyl lozenges for “breakthrough pain” cancer pain.2006. Disponível em www.medicalnewstoday.com
14. **GALVEZ MATEUS, R.** Fisiopatología, epidemiología y perfil ideal del tratamiento del dolor irruptivo. Resumem del V Congreso de la Sociedad Espanola del Dolor, disponível em www.sedolor.es
15. **GRACIA, A.** Aportaciones del fentanilo oraltransmucosa en el tratamiento del dolor irruptivo. V Reunion Cientifica de la Sociedad Espanola del dolor, disponível em www.sedolor.es
16. **FINE, P.G. PORTENOY, R.K.** Guia clínico de analgesia opióide. Algés. Euromedicine – edições médicas. 2005

17. **MURIEL, C. et al.** Citrato de fentanilo transmucosa oral (OTFC): revision. Rev. Soc.Esp.Dolor.2000;7:319-326.
18. **NETO, I.G.** Manual de Cuidados Paliativos. Lisboa. Asta Médica. 1998
19. **Resumo das Características do Medicamento (RCM) – Aqtic[®]**: fornecido por FERRER Azevedos, S.A.
20. **COLUZZI, P.H. et al.** Breakthrough Cancer Pain: a randomized trial comparing oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) and morphine sulphate immediate release. Pain. 2001;91:123-130.
21. **GOMEZ SANCHO, M. OJEDA MARTIN, M.** El dolor III: analgésicos opiáceos. In: González Baron, M. et al. Tratado de Medicina Paliativa. Madrid. Editorial Panamericana.1996;465-481
22. **(s.a.)**. Alternative-complementary methods. Disponível em www.cancer-pain.org.
23. **(s.a.)**. Pain control: A guide for people with cancer and their families. Nondrug treatments for pain. Disponível em www.cancer.gov.

