

O uso de opioides nos cuidados paliativos oncológicos: Uma revisão de literatura

The use of opioids in oncologic palliative care: A literature review

El uso de opioides en los cuidados paliativos oncológicos: Una revisión de la literatura

Recebido: 24/05/2024 | Revisado: 02/06/2024 | Aceitado: 03/06/2024 | Publicado: 06/06/2024

Vitória Rodrigues Franco da Rosa

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-5467-5328>

Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves, Brasil

E-mail: vi.rodrigues13@gmail.com

Estela Rezende Pereira

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-0084-9843>

Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves, Brasil

E-mail: estelarezzendep@gmail.com

Júnia Flávia Aparecida Pereira Canaan

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-7611-2524>

Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves, Brasil

E-mail: drajuniacanaan@gmail.com

Larissa Mirelle de Oliveira Pereira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5386-5436>

Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves, Brasil

E-mail: larissa.pereira@uniptan.edu.br

Resumo

Introdução: A dor representa uma consequência frequente, tanto do processo patológico do câncer, como advinda do seu tratamento. O manejo da dor oncológica exige uma abordagem multidisciplinar e integralizada, de forma que o cuidado seja individualizado e supervisionado continuamente, uma vez que a grande maioria dos pacientes necessitam da utilização de opioides. **Objetivo:** Analisar o papel dos opioides, nas diferentes estratégias para o manejo da dor oncológica, em pacientes paliativos. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão integrativa de literatura. **Resultados:** Foram selecionados 20 estudos para composição do presente estudo, abrangendo 10 países diferentes e diversas metodologias, como estudos transversais, randomizados, estudos de coorte e série de casos. **Discussão:** A dor é uma queixa frequente dos pacientes oncológicos que estão em cuidados paliativos. Os protocolos assistenciais preconizam a utilização dos opioides como primeira linha de analgesia nos quadros graves, havendo a possibilidade de flexibilizar e escalar o tratamento de acordo com a necessidade. Além disso, outras drogas estão sendo testadas para serem utilizadas como adjuvantes, o que pode melhorar a experiência de manejo do quadro algico. **Considerações Finais:** Os cuidados paliativos são essenciais no manejo do câncer, visando melhorar a qualidade de vida do paciente e dos familiares. Uma abordagem integrada e multidisciplinar é necessária para gerenciar a dor oncológica, considerando seus diversos impactos. Ajustes na dosagem de opioides e o uso de outras classes de medicamentos são investigadas para melhorar o alívio da dor.

Palavras-chave: Opióide; Cuidados Paliativos Integrativos; Dor do Câncer; Manejo da Dor.

Abstract

Introduction: pain represents a frequent consequence, both of the cancer pathological process and its treatment. Oncological pain management requires a multidisciplinary and integrated approach, ensuring individualized care and continuous supervision, as the vast majority of patients require opioid use. **Objective:** to analyze the role of opioids in different strategies for managing oncological pain in palliative care patients. **Methodology:** this is a integrative literature review. **Results:** twenty studies were selected for the composition of this study, covering 10 different countries and various methodologies, including cross-sectional studies, randomized trials, cohort studies, and case series. **Discussion:** pain is a common complaint among oncology patients in palliative care. Clinical protocols recommend opioid use as first-line analgesia in severe cases, with the possibility of adjusting and escalating treatment as needed. Additionally, other drugs are being tested as adjuvants, which may improve the pain management experience. **Final considerations:** palliative care is essential in cancer management, aiming to improve the quality of life for patients and their families. An integrated and multidisciplinary approach is necessary to manage oncological pain, considering its various impacts. Adjustments in opioid dosage and the use of other medication classes are being investigated to enhance pain relief.

Keywords: Opioid; Integrative Palliative Care; Cancer Pain; Pain Management.

Resumen

Introducción: El dolor representa una consecuencia frecuente, tanto del proceso patológico del cáncer, como derivada de su tratamiento. El manejo del dolor oncológico exige un enfoque multidisciplinario e integral, de manera que el cuidado sea individualizado y supervisado continuamente, ya que la gran mayoría de los pacientes necesitan el uso de opioides. **Objetivo:** Analizar el papel de los opioides en las diferentes estrategias para el manejo del dolor oncológico en pacientes paliativos. **Metodología:** Se trata de una revisión integrativa de la literatura. **Resultados:** Se seleccionaron 20 estudios para la composición del presente estudio, abarcando 10 países diferentes y diversas metodologías, como estudios transversales, randomizados, estudios de cohorte y series de casos. **Discusión:** El dolor es una queja frecuente de los pacientes oncológicos que están en cuidados paliativos. Los protocolos asistenciales recomiendan el uso de opioides como primera línea de analgesia en los cuadros graves, existiendo la posibilidad de flexibilizar y escalar el tratamiento según la necesidad. Además, se están probando otras drogas para ser utilizadas como adyuvantes, lo que puede mejorar la experiencia de manejo del cuadro álgico. **Consideraciones finales:** Los cuidados paliativos son esenciales en el manejo del cáncer, con el objetivo de mejorar la calidad de vida del paciente y de sus familiares. Es necesaria una aproximación integrada y multidisciplinaria para manejar el dolor oncológico, considerando sus diversos impactos. Se están investigando ajustes en la dosificación de opioides y el uso de otras clases de medicamentos para mejorar el alivio del dolor.

Palabras clave: Opioides; Cuidados Paliativos Integrativos; Dolor del Cáncer; Manejo del Dolor.

1. Introdução

Os cuidados paliativos (CP), introduzidos pela Organização Mundial da Saúde (OMS), emergem como uma abordagem integral, com o intuito de melhorar a qualidade de vida de pessoas que enfrentam condições limitantes. Os CP também provêm suporte aos familiares durante todo o processo. O escopo dos CP abarca a mitigação e prevenção de múltiplas dimensões de sofrimento, incluindo aspectos físicos, emocionais e espirituais, juntamente com a pronta e eficaz identificação, avaliação e tratamento da dor. Essa modalidade de cuidado é direcionada a todas as faixas etárias e engloba uma ampla gama de condições, desde aquelas menos complexas até doenças crônicas graves, como o câncer. Além disso, os cuidados paliativos preconizam o suporte contínuo, tanto antes como após o momento da morte, facilitando a adaptação dos familiares ao processo de luto iminente (Hassankhani et al. 2019; Paice et al., 2023).

Nesse contexto, sabe-se que a dor representa uma consequência comum, tanto do processo patológico do câncer, como advinda do seu tratamento. Aproximadamente, 55% dos pacientes em tratamento ativo sofrem a experiência da dor, com incidência que alcança cerca de 80 a 90% no estágio avançado da afecção (Paice et al., 2023). O tratamento analgésico está disponível para grande parte dos pacientes, porém em 40 a 50% dos casos ele é inadequado e, portanto, com eficiência reduzida, o que aumenta o sofrimento e, por muitas vezes, prolonga seu tempo internado, tempo esse que é extremamente valioso, sobretudo no final da vida (Sampaio et al., 2019; Sampaio et al., 2021).

O manejo da dor oncológica exige uma abordagem multidisciplinar e integralizada, de forma que o cuidado seja individualizado e supervisionado continuamente. A escala de analgésicos proposta pela OMS, recomenda que o uso de opioides fracos (ex. codeína e tramadol) seja iniciado quando na avaliação do paciente, identifica-se a presença de dor moderada já os opioides fortes (ex. morfina, metadona e fentanil) são escolhas introduzidas a partir dos quadros de dor intensa e dor refratária, associados a medicamentos coadjuvantes, como antidepressivos, anticonvulsivantes, corticosteroides e neurolépticos (Sampaio et al., 2019).

Evidências atuais estimam que aproximadamente 40 milhões de pacientes necessitam de CP por ano mundialmente, com uma proporção significativa de 34% sendo representada por pacientes oncológicos. Contudo, apenas 14%, aproximadamente, receberão os CP adequados, de maneira contínua e integral (Hassankhani et al., 2019). Dessa forma, visto que o manejo da dor e os CP são condutas interligadas, particularmente em pacientes oncológicos em estágios avançados, com o objetivo de promover o bem-estar do paciente sempre que possível e de maneira mais eficiente, este estudo visa elucidar o papel dos opioides no tratamento da dor crônica associada aos cuidados paliativos em pacientes oncológicos. Além disso, serão avaliados os efeitos adversos, as estratégias terapêuticas e as implicações dessa importante associação.

Portanto, para que o tema seja elucidado de maneira abrangente, será conduzida uma revisão integrativa de literatura, realizada em seis etapas, que consistem na identificação do tema e seleção da questão norteadora, estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão de estudos e busca nas principais bases de dados, definição das informações a serem extraídas das evidências selecionadas, categorização dos estudos e, por fim, avaliação na íntegra dos estudos incluídos na presente revisão, bem como sua interpretação. Para a definição da pergunta norteadora, foi utilizada a estratégia PICO (Patient, Intervention, Comparison e Outcome) em associação ao fluxograma PRISMA, para delinear a progressão do estudo.

Por fim, no presente estudo foram discutidos alguns temas relevantes sobre a associação, como a descrição dos opioides como fármacos disponíveis para o tratamento da dor oncológica em CP, bem como seus efeitos colaterais e mecanismo de tolerância, além da elucidação das principais evidências dos estudos analisados acerca da eficácia desse tratamento no bem-estar do paciente e as atuais recomendações para a prática médica. Portanto, o objetivo do trabalho é analisar o papel dos opioides, nas diferentes estratégias para o manejo da dor oncológica, em pacientes paliativos.

2. Metodologia

2.1 Desenho do estudo

Os esforços implicados nesta pesquisa voltaram-se para uma revisão da literatura sobre o uso de opioides em Cuidados Paliativos oncológicos. Dessa forma, o presente estudo, consiste em uma revisão integrativa de literatura.

Na etapa inicial, para definição da questão de pesquisa e esboço de um panorama geral, utilizou-se da estratégia PICO (Acrônimo para *Patient, Intervention, Comparison e Outcome*) (Santos et al., 2007). Assim, definiu-se a seguinte questão central que orientou o estudo: “Qual é a abordagem adequada para o manejo da dor com o uso de opioides em pacientes oncológicos sob cuidados paliativos?” Nela, observa-se o P: “Pacientes oncológicos em cuidados paliativos”; I: “Utilização de opioides para o manejo da dor oncológica”; C: “Quais as implicações de um manejo inadequado com opioides nesses pacientes?”; O: “Qual o manejo adequado desses pacientes?”

Para compreender o problema de pesquisa, essa revisão foi realizada em seis etapas de acordo com Souza et al. (2010) 1) identificação do tema e seleção da questão norteadora da pesquisa; 2) estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão de estudos e busca na literatura; 3) definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados; 4) categorização dos estudos; 5) avaliação dos estudos incluídos na revisão e 6) apresentação da revisão.

Numa visão teórico-descritiva, diversos textos foram lidos e tratados com a finalidade de entender sobre o tema e compilar as principais publicações na área, incluindo revisões sistemáticas, narrativas e integrativas de literatura, meta-análises, estudos transversais longitudinais e estudos de coorte prospectivos e retrospectivos. A seleção de artigos para este trabalho incluiu pesquisa em bases eletrônicas de dados e busca manual por citações nas publicações selecionadas. A pesquisa bibliográfica foi realizada em pertinentes bancos de dados: Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) - Lilacs, Google Scholar e National Library of Medicine (PubMed).

O período da busca foi estabelecido entre 2014 e 2024. Nas bases de dados, as palavras-chave utilizadas compreenderam um termo principal e termos associados, como mostrado no Quadro 1. Os termos foram combinados e a busca foi realizada em inglês e português.

Quadro 1 – Termos utilizados na busca em bancos de dados.

Grupo 1 - Termo Principal	Grupo 2 - Termos Associados
Opioides	Cuidados Paliativos Manejo da dor Oncologia

Fonte: Autoria própria (2024).

2.2 Estratégias de busca

Para responder à pergunta proposta, foi realizada a busca de artigos envolvendo o desfecho pretendido utilizando as terminologias cadastradas nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCs) criados pela Biblioteca Virtual em Saúde desenvolvido a partir do *Medical Subject Headings da U.S. National Library of Medicine*, que permite o uso da terminologia comum em português, inglês e espanhol. Durante as buscas em banco de dados, o sistema compara os registros para encontrar quais deles contêm os termos pesquisados. Uma maneira de fazer este procedimento ocorre quando o sistema faz essa comparação usando os operadores booleanos (Santos et al., 2007).

Operadores Booleanos são palavras que informam ao sistema de busca como combinar os termos da pesquisa. Para Freitas et al. (2023), o pesquisador deve realizar uma revisão bibliográfica para organizar e selecionar os estudos relevantes para seus interesses e/ou objetivos de pesquisa. Nesse sentido, os operadores de busca científica - como os operadores booleanos, o truncamento e os unitermos de busca - são ferramentas fundamentais que podem aumentar a eficiência e a precisão da pesquisa científica. Esses mecanismos auxiliam na seleção precisa de um determinado tema em meio a uma ampla gama de informações relacionadas.

Portanto, a relação entre os descritores da busca, que no presente trabalho são representados por *opioids*, *palliative care*, *pain management* e *oncology*, se estabelece por meio dos operadores booleanos: AND, OR e NOT e significam, respectivamente, E, OU e NÃO, que realizam o cruzamento das palavras chaves. Estes devem sempre ser digitados em letras maiúsculas para diferenciá-los dos termos centrais pesquisados.

Os títulos e os resumos de todos os artigos foram identificados e, inicialmente, selecionados na busca eletrônica. Foram então, revisados e arquivados vinculados ao respectivo link de acesso e, posteriormente inseridos em tabela do *Microsoft Excel* para tabulação. As combinações dos unitermos para busca nos bancos de dados ocorreu em português e em inglês.

Como critérios de inclusão, limitou-se a artigos escritos em inglês e português, publicados nos anos de 2014 a 2024, que abordassem o tema pesquisado e que estivessem disponíveis eletronicamente em seu formato integral. Como critério de exclusão, aqueles artigos que não estavam em língua portuguesa ou inglesa, que não foram submetidos a revisão por pares, que não tiveram enfoque nos cuidados paliativos associados a pacientes oncológicos, sobretudo em relação ao papel do uso de opioides nesses pacientes e suas respectivas implicações, portanto, foram excluídos por não obedecerem aos critérios, como por exemplo aqueles trabalhos que se tratavam de cuidados paliativos em pacientes com outras afecções crônicas, baseados em terapias não farmacológicas ou em terapias sem levar em consideração o uso de opioides.

3. Resultados

Por meio consulta às plataformas e portais de busca, encontrou-se 17.828 trabalhos relacionados ao uso de opioides para o manejo da dor em pacientes oncológicos. O Portal Regional da BVS demonstrou ter a maior representatividade dentre as publicações inicialmente resgatadas. Em seguida, a Medline e, por fim, a Lilacs, como mostrado na Tabela 1. Estas últimas contidas no Portal da BVS.

Tabela 1 - Número de estudos por base/portal.

	Fontes da Pesquisa	Número de trabalhos registrados
1	Portal Regional da BVS	9.128
2	Lilacs	190
3	Medline	8.510
4	PubMed	48
5	SciELO	9

Fonte: conforme as bases em mar (2024).

Dos 20 textos selecionados para esta revisão, 85% estavam em língua inglesa e os 15% remanescente em português. O estudo mais antigo no período fixado para a busca apresentava data de 2014 e o mais recente, 2022.

3.1 Seleção de estudos

A Tabela 2 apresenta o total de referências obtidas na busca inicial utilizando os termos chave, ao interligar o termo principal “opioides” aos demais termos “Cuidados paliativos”, “Manejo da dor” e “Oncologia” por meio do operador (Op.) booleanos “AND” associado a aplicação mecanismos de seleção, o que limitou as publicações aos últimos 10 anos, excluindo-se revisões de literatura, revisões sistemáticas, livros e documentos.

Tabela 2 - Resultado da combinação do termo principal “opioides” com os demais termos associados.

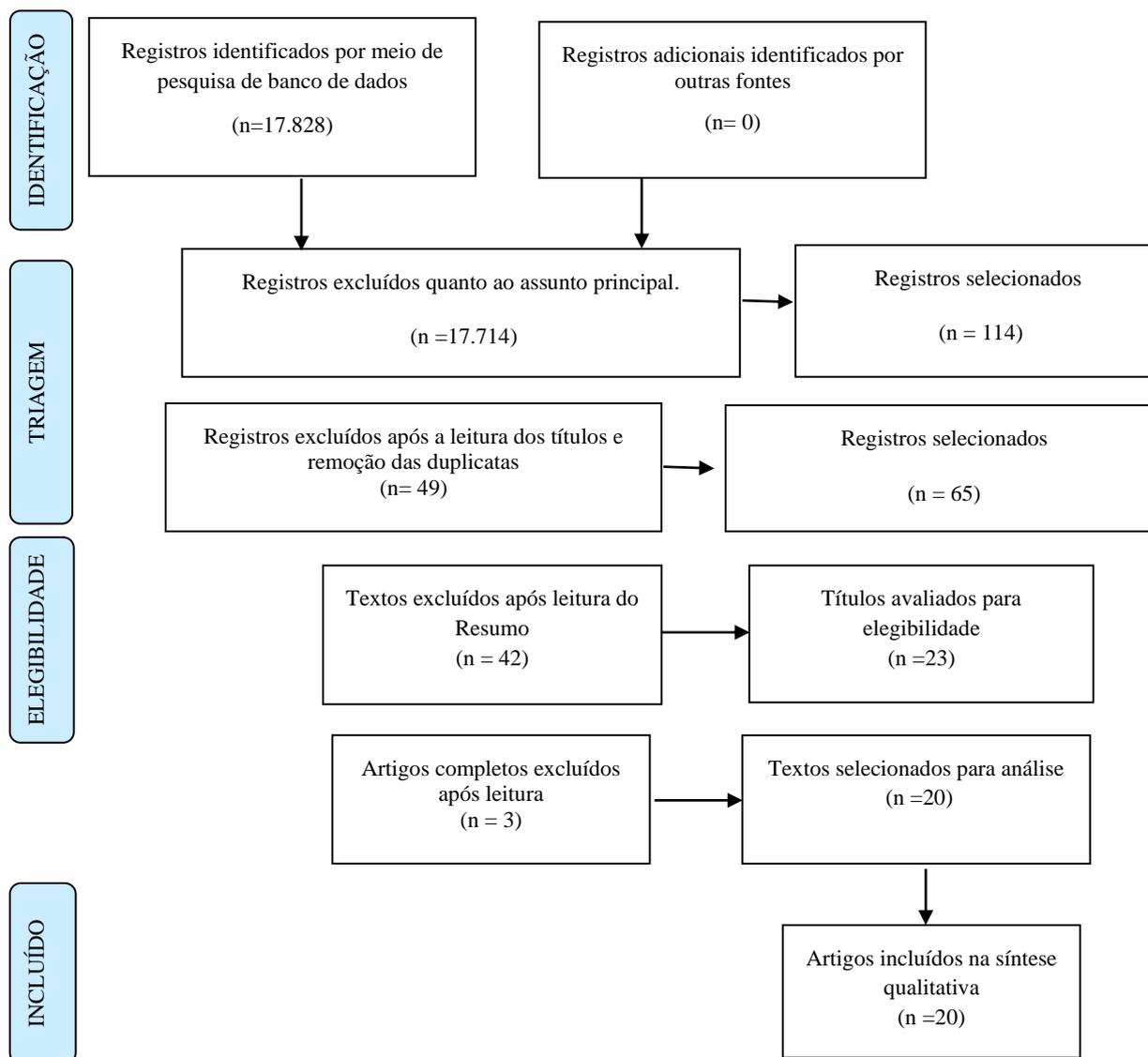
Termo Principal	Demais Termos	Op.	Artigos identificados			
			MEDLINE	LILACS	PUBMED	SciELO
Opioides	Cuidados Paliativos; manejo da dor; oncologia	AND	54	3	48	9

Fonte: Conforme as bases de dados, mar. (2024).

A partir da seleção dos textos e após a leitura dos resumos, foram excluídos os artigos em duplicatas, indisponíveis em sua integralidade e aqueles não abordavam o tratamento de pacientes oncológicos com uso de opioides ou não tinham relação entre os cuidados paliativos e o manejo da dor. As referências foram lidas em detalhe a fim de determinar as principais conclusões. Os estudos que foram selecionados apresentavam dados originais, descrevendo o os cuidados paliativos para a compreensão do manejo da dor em pacientes oncológicos, através do uso de opioides. Também se priorizou a inclusão de estudos de prevalência, estudos prognósticos, estudos diagnósticos, estudos observacionais, ensaios clínicos controlados, pesquisas qualitativas e estudos de incidência, no intuito de promover maior confiabilidade ao estudo.

O fluxograma PRISMA, mostrado na Figura 1 evidencia um resumo da seleção bibliográfica. A busca resultou na obtenção inicial de 17.828 textos, dos quais 17.714, foram descartados após a leitura do título, pois não abordavam o uso de opioides e sua associação aos cuidados paliativos e ao manejo da dor oncológica de forma integral, sendo, assim, inelegíveis para esta revisão. Dos artigos restantes, foram excluídos 49 textos que consistiam em duplicatas. Dos registros considerados, 42 apresentaram-se irrelevantes após a leitura do resumo, sendo selecionadas para análise 23 bibliografias, das quais 3 foram excluídas após a leitura do texto completo. Desse modo, 20 trabalhos foram considerados para a avaliação qualitativa apresentada neste estudo.

Figura 1 - Diagrama dos artigos incluídos na síntese qualitativa.



Fonte: Autoria própria (2024).

3.2 Características dos estudos selecionados

As características principais das referências incluídas neste trabalho estão apresentadas na Tabela 3 e Figura 2. Dos estudos selecionados, três foram publicados no ano de 2014, dois no ano de 2015, três publicados no ano de 2016, um foi publicado no ano de 2017 e um no ano de 2018, quatro foram publicados no ano de 2019, três publicados no ano de 2020, dois no ano de 2021 e um artigo foi publicado no ano de 2022, como mostrado na Tabela 3.

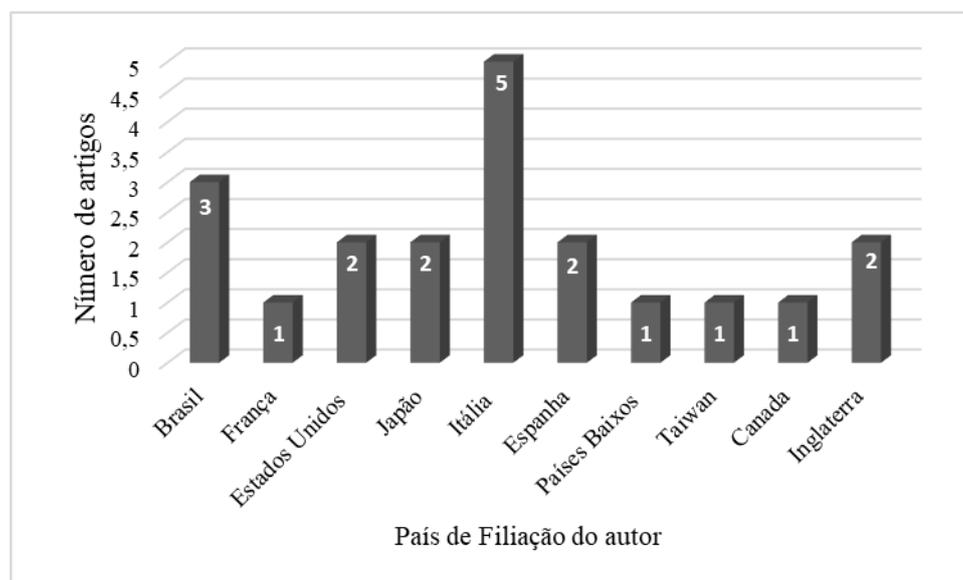
Quadro 2 – Artigos incluídos na revisão classificados quanto ao ano de publicação (n=20).

Ano da publicação	n (%)	Artigos incluídos
2014	2 (10%)	Mendes et al. (2014); Reddy et al. (2014).
2015	2 (10%)	Takigawa et al. (2015); Mercadante et al. (2015)
2016	3 (15%)	Porta-Sales et al. (2016); Haumann et al. (2016); Gibbons et al. (2016)
2018	1 (5%)	Yen et al. (2018)
2019	4 (20%)	Hawley et al. (2019); Corli et al. (2019); Sampaio et al. (2019); Corli et al. (2019)
2020	4 (20%)	González-Barboteo et al. (2020); Buggy-Edler et al. (2020); Mercadante et al. (2020); Banala et al. (2020)
2021	2 (10%)	Sampaio et al. (2021); Jamieson et al. (2021)
2022	2 (10%)	Mercadante et al. (2022); Castiblanco-Delgado et al. (2022)

Fonte: Conforme as bases de dados, mar. (2024).

As bibliografias incluídas tinham origem em diferentes países, incluindo Brasil, França, Estados Unidos da América, Japão, Itália, Espanha, Países Baixos, Taiwan, Canadá e Inglaterra, conforme mostrado na Figura 2.

Figura 2 – Quantidade de estudos selecionados por país de filiação dos autores.



Fonte: Conforme as bases de dados, mar. (2024).

Dos 20 artigos selecionados, três estudos tratavam-se de estudos transversais, abordando a dor oncológica em pacientes paliativos e o impacto do tratamento na qualidade de vida, o perfil de medicamentos utilizados e as barreiras para a aderência ao tratamento; um trabalho foi conduzido como série de casos e apenas uma meta-análise foi incluída. Outras sete bibliografias incluídas eram de natureza randomizada, sendo duas delas também duplo-cegas. Ainda, dentre os estudos analisados, outros quatro consistiam em estudos clínicos na área da abordagem à dor em pacientes oncológicos submetidos aos cuidados paliativos, ou área correspondente, sendo que, dentre os trabalhos avaliados, três estudos configuravam-se em estudos longitudinais e uma análise post-hoc, como mostrados no Quadro 3.

Quadro 3 - Principais características dos artigos incluídos nesta revisão.

Autor, ano e país	n	Tipo de estudo	Método
Mendes et al. (2014)	56	Qualitativo	Estudo Transversal
Castiblanco-Delgado et al. (2021)	9	Qualitativo	Série de Casos
Reddy et al. (2014)	170	Qualitativo	Ensaio Clínico
Takigawa et al. (2015)	75	Qualitativo	Ensaio Clínico multicêntrico
Mercadante et al. (2015)	263	Qualitativo	Estudo Comparativo Cruzado Randomizado
Porta-Sales et al. (2016)	145	Qualitativo	Ensaio Clínico Prospectivo
Haumann et al. (2016)	52	Qualitativo	Ensaio Clínico Randomizado
Gibbons et al. (2016)	4	Qualitativo	Estudo Retrospectivo
Banala et al. (2020)	82	Qualitativo	Ensaio Clínico Randomizado
Yen et al. (2018)	28	Qualitativo	Estudo Clínico Multicêntrico
Hawley et al. (2020)	25	Qualitativo	Estudo Randomizado Duplo-cego
Corli et al. (2019)	498	Qualitativo	Estudo de Coorte Randomizado
Sampaio et al. (2019)	399	Qualitativo	Estudo Transversal Longitudinal
Corli et al. (2018)	498	Qualitativo	Estudo Randomizado Multicentrico de Fase 4
González-Barboteo et al. (2021)	39	Qualitativo	Estudo Randomizado Multicentrico Duplo-cego
Buggy-Edler et al. (2019)	998	Qualitativo	Meta-análise
Mercadante et al. (2020)	130	Qualitativo	Estudo Transversal Prospectivo
Sampaio et al. (2021)	429	Qualitativo	Análise Post-hoc
Jamieson et al. (2021)	28	Qualitativo	Estudo Clínico Randomizado
Mercadante et al. (2022)	82	Qualitativo	Estudo longitudinal prospectivo

Fonte: Conforme as bases de dados, mar. (2024).

Os estudos incluídos abordavam temas sobre o manejo da dor crônica em pacientes oncológicos submetidos aos cuidados paliativos. O Quadro 4 mostra as principais conclusões de cada um dos estudos analisados.

Quadro 4 - Principais conclusões dos artigos incluídos nesta revisão.

Autor, ano e país	n	Conclusões
Mendes et al. (2014)	56	Incluídos 56 pacientes com câncer em tratamento paliativo. 53 estavam em uso de algum analgésico, sendo os opióides os mais utilizados pelos pacientes (37) e 53,7% referiam dor, com comprometimento da qualidade de vida e realização das atividades diárias de vida. Os opióides utilizados envolviam codeína, tramadol, morfina e metadona.
Castiblanco-Delgado et al. (2021)	9	A lidocaína intravenosa pode ser uma alternativa no manejo da dor neuropática decorrente do cancer, propiciando melhora logo após a aplicação do bolus inicial. 7 dos 9 pacientes referiram melhora da dor logo após a aplicação inicial.
Reddy et al. (2014)	170	Avaliou-se a eficiência da substituição da hidrocodona por opioides mais fortes, como a morfina, em pacientes com câncer. Em mais de 50% dos pacientes houve melhora na avaliação pelas escalas de dor e dos sintomas referidos quando houve o escalonamento da medicação.
Takigawa et al. (2015)	75	O Fentanil via oral em combinação aos opioides administrados em horários fixos funcionou como facilitador para o manejo da dor em pacientes oncológicos, permitindo controlá-la sem alterar o tratamento previamente instituído.
Mercadante et al. (2015)	263	Comparou-se a eficácia no manejo da dor provocada pelo câncer do Fentanil oral e da morfina oral em doses equivalentes de opioides do esquema basal; o Fentanil foi mais eficiente e mais bem tolerado durante os primeiros 30 minutos, tempo que os episódios de dor duram, na maioria das vezes.
Porta-Sales et al. (2016)	145	Em pacientes com câncer avançado e com dor, a rotação para a metadona como opioide de segunda linha mostrou-se eficaz e segura ao aderir ao esquema escalonado com acompanhamento próximo por profissionais experientes.

Haumann et al. (2016)	52	Em conclusão, a metadona se mostrou mais eficaz que o fentanil para tratar a dor em pacientes com câncer de cabeça e pescoço.
Gibbons et al. (2016)	4	Avaliou-se a eficácia da infusão de lidocaína no manejo do quadro algico refratário a opioides em pacientes com câncer. a lidocaína se mostrou como um eficiente adjuvante no manejo desse tipo de dor, sendo eficaz e apresentando poucos efeitos colaterais
Banala et al. (2020)	82	O Fentanil intranasal, comparado aos opioides intravenosos, mostrou-se benéfico ao aliviar a dor severa em pacientes com cancer, devido a via de administração, com mesma efetividade e de maneira mais rápida.
Yen et al. (2018)	28	Quando utilizado na dose proporcional do opioide, o fentanil por via oral se mostrou eficaz e bem tolerado, se apresentando como uma boa opção para o manejo algico desses pacientes.
Hawley et al. (2020)	25	O estudo buscou avaliar a eficácia da lidocaína subcutânea no manejo da dor em pacientes com cancer. Apesar de dois resultados positivos, o estudo não alcançou evidências suficientes para determinar a eficácia da lidocaína subcutânea.
Corli et al. (2019)	498	Pacientes anteriormente tratados com opióides fracos tiveram efeitos adversos mais frequentes e graves. Pacientes sem efeitos adversos experimentaram intensidade de dor significativamente menor, evidenciando uma possível interação entre os efeitos adversos e a resposta analgésica. Deve se ponderar o tratamento avaliando o efeito analgésico e a toxicidade induzida para que o manejo da dor seja adequado.
Sampaio et al. (2019)	399	O analgésico comum mais utilizado foi a dipirona, já o opioide foi a morfina oral e o adjuvante foram os ISRS; Concluiu-se que o manejo da dor em pacientes paliativos é melhor realizado com a associação das classes farmacológicas. O controle da dor foi mais precoce se comparado a outros trabalhos. a de morfina oral utilizada foi de 117mg/dia, semelhante a outros estudos.
Corli et al. (2018)	498	As doses diárias foram mais altas após a troca de opioides orais e mais baixas após o uso de medicamentos transdérmicos. Metade dos pacientes que passaram pela troca experimentaram melhora no alívio da dor ou na redução da toxicidade dos opioides. A troca pode auxiliar no manejo de alguns casos, mas com muitos limites e incertezas.
González-Barboteo et al. (2021)	39	A razão 1:1,2 ao mudar de metadona parenteral para oral resultou em menor toxicidade e nenhuma diferença na analgesia. Deve-se considerar um ajuste de dose mais conservador durante a mudança do tratamento com a metadona.
Buggy-Edler et al. (2019)	998	Não houve evidências de superioridade do regime regular de opioides em comparação com o uso sob demanda. A redução das doses e dos efeitos colaterais é uma vantagem do protocolo de medicação apenas quando necessário.
Mercadante et al. (2020)	130	Os fatores psicológicos, como a depressão, e a má adesão devido aos efeitos colaterais são as principais barreiras para a efetividade da terapia contínua.
Sampaio et al. (2021)	429	A média de tempo de internação foi de 8,2 dias e o tempo estimado para o controle da dor foi de 2,1 dias.
Jamieson et al. (2021)	28	A diamorfina transmucosa mostrou vantagens em relação ao seu uso, como início rápido e fácil administração, porém algumas barreiras foram observadas, como a necessidade do acesso a uma preparação segura.
Mercadante et al. (2022)	82	A metadona pode ser uma alternativa muito eficaz nos pacientes com dor provocada pelo câncer, oferecendo uma boa analgesia e efeitos adversos mínimos.

Fonte: Conforme as bases de dados, mar. (2024).

4. Discussão

Durante os cuidados paliativos, a dor é uma queixa frequente nas internações hospitalares, cabendo aos profissionais de saúde saber manejá-la da melhor forma possível. Nesse sentido, Mendes et al., 2014, realizaram um estudo com 56 adultos com câncer para avaliar o quadro algico, percebendo que mais de 90% deles apresentavam uma intensidade forte quando

mensurada com a escala analógica da dor. Dentre as medicações mais utilizadas, os opioides despontavam como a terapêutica de 37 pacientes, com destaque para a morfina e a metadona, sendo estas classificadas como drogas fortes.

Em adição a isso, Sampaio et al., 2019, investigaram as principais razões que provocavam a internação de pacientes oncológicos. Em mais de 80% dos casos, a dor era o motivo que desencadeava a necessidade de se internar o indivíduo para um cuidado mais incisivo e ativo, sobretudo, com a inserção da terapia composta por analgésicos e adjuvantes. Devido à intensidade da dor provocada pelo câncer, a associação de classes farmacológicas, como os opioides e os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), proporciona uma melhor eficácia sobre o quadro algico, evidenciando a necessidade de se estabelecer um plano terapêutico individualizado para cada paciente.

Além de ser o principal motivo que leva os pacientes oncológicos a serem internados, a dor também interfere em outras questões socioeconômicas e epidemiológicas. Diante disso, Sampaio et al., 2021, identificaram que para controlar o quadro algico o paciente precisava ficar internado, em média, por dois dias no hospital, recebendo cuidados individualizados. Ademais, o tempo médio que esses indivíduos ficavam internados era de 8,2 dias, o que demonstra o impacto que a dor exerce no prolongamento da estadia do paciente no âmbito hospitalar, refletindo no aumento de gastos e na demanda por cuidados médicos especializados no setor de saúde pública.

Embora os opioides representem a opção protocolar na assistência contra a dor provocada pelo câncer, seus efeitos colaterais não podem ser desconsiderados, haja vista que eles podem ser o motivo do abandono da terapêutica e da piora do quadro geral do paciente. Nesse sentido, Corli et al., 2019, relataram a presença de adversidades com o uso de opioides fortes, tais como xerostomia, constipação, náuseas e vômitos. O trabalho também indicou que os pacientes que utilizavam opioides fracos, como a codeína, e tiveram o tratamento escalonado para a classe mais forte, composta por morfina, codeína e metadona, experimentaram efeitos colaterais mais fortes do que aqueles pacientes que já iniciaram o tratamento com o fármaco de maior potência.

Diante disso, Mercadante et al., 2022, relataram algumas condições que podem prejudicar a adesão ao tratamento com opioides. O trabalho apontou que o medo dos efeitos colaterais que podem ocorrer com o uso de medicamentos é um dos principais fatores que provocam a má adesão, o que pode ser melhorado com a explicação do funcionamento da terapêutica e com uma boa relação médico-paciente. Outrossim, fatores psicológicos, como a depressão, também se mostraram como barreiras para a plena adesão dos pacientes, dificultando o manejo da dor nos pacientes oncológicos.

Um ponto importante no plano terapêutico dos pacientes que estão em cuidados paliativos é o esquema de administração dos analgésicos. Edler-Buggy et al., 2019, compararam o regime conforme demanda de acordo com a dor do paciente e o método “over the clock”, que se refere a horários fixos para o analgésico ser administrado. O trabalho analisou 4347 casos de pacientes com dor crônica causada pelo câncer e não foram encontradas diferenças na eficácia do manejo do quadro algico e, embora o estudo tenha suas limitações, permite inferir uma menor incidência de efeitos colaterais no protocolo sob demanda.

Nesse contexto, a dose é uma variável importante no protocolo de opioides e deve ser ajustada com o intuito de minimizar os efeitos colaterais. Gonzalez-Barboto et al., 2021, compararam a proporção 1:2 de metadona parenteral para a forma oral com a proporção 1:1,2, com o intuito de avaliar a analgesia com a redução da dose. Como resultado, foi percebido que a nova proporção utilizada na conversão medicamentosa proporcionou analgesia semelhante, mas com menor toxicidade e, por conseguinte, menor incidência de efeitos colaterais, se mostrando uma alternativa eficaz no manejo da dor nos pacientes paliativos.

Uma medida que pode ser benéfica para os indivíduos em cuidados paliativos é a associação entre formas de administração dos opioides para melhorar a potência analgésica. Takigawa et al., 2015, avaliaram a eficácia da combinação do fentanil por via oral com os opioides utilizados em horários pré-definidos, sendo estes a oxycodona, a morfina e o fentanil

intravenoso. Foi percebido que o uso do fentanil por via oral funcionou como um facilitador para o manejo da dor, permitindo controlá-la sem alterar o tratamento que já estava instituído, constituindo-se como um fator importante no tratamento paliativo.

Mercadante et al., 2015, realizaram estudo para comparar a eficácia no manejo da dor provocada pelo câncer do fentanil oral e da morfina oral em doses equivalentes de opioides do esquema basal. O trabalho concluiu que o Fentanil foi mais eficiente e mais bem tolerado durante os primeiros 30 minutos, tempo que os episódios de dor duram, na maioria das vezes. Em valores relativos, houve uma redução de mais de 30% da dor nos primeiros 15 minutos após a administração e de mais de 50% após 30 minutos da aplicação, levando a escala analógica da dor em consideração.

Além do fentanil, outras drogas podem ser utilizadas para o manejo da dor oncológica em pacientes paliativos. Haumann et al., 2016, realizaram um estudo com 52 pacientes para avaliar a redução do quadro álgico com o uso de metadona e fentanil. Durante as 5 semanas de estudo, os pacientes foram divididos em dois grupos, cada um deles utilizando fentanil ou metadona. Foi percebido que a redução em 50% da dor foi obtida em mais pacientes (13 x 4) utilizando metadona durante o mesmo tempo de avaliação. Em conclusão, a metadona se mostrou mais eficaz que o fentanil para tratar a dor em pacientes com câncer de cabeça e pescoço.

De maneira análoga, Banala et al., 2020, desenharam um ensaio clínico randomizado com 82 pacientes para avaliar a eficácia do fentanil intranasal perante a morfina intravenosa para o manejo da dor severa em pacientes com câncer. Ambas as medicações proporcionaram o alívio da dor com a mesma efetividade, mas o fentanil intranasal apresentou a vantagem do menor tempo para ser administrado. Diante disso, o medicamento intranasal apresenta o benefício de aliviar mais rapidamente devido à via de administração, não sendo uma diferença farmacológica específica.

Sob tal ótica, Yen et al., 2018, também buscaram comparar drogas utilizadas no manejo da dor oncológica e formas de administração, com o intuito de verificar a melhor opção a ser oferecida para os pacientes. Foi realizado um estudo para avaliar a eficácia do fentanil por via oral comparado com a morfina intravenosa e o fentanil transdérmico. Quando utilizado na dose proporcional dos opioides comparativos, o fentanil por via oral se mostrou eficaz e bem tolerado, sendo uma boa opção para o manejo álgico desses pacientes.

De forma complementar ao uso de opioides, outras classes farmacológicas como os anestésicos, vem sendo empregadas no manejo de pacientes oncológicos paliativos. Diante disso, Castiblanco-Delgado et al., 2021, realizaram uma série de casos para avaliar a eficácia da lidocaína intravenosa no manejo da dor neuropática decorrente do cancer com a utilização da escala analógica da dor. 9 pacientes foram incluídos, com sete deles referindo melhora da dor logo após a aplicação inicial e, após a primeira hora, 5 deles relataram redução de mais de 40% da dor. Em conclusão, a lidocaína intravenosa pode ser uma alternativa no manejo da dor nesses pacientes, propiciando melhora logo após a aplicação do bolus inicial.

Gibbons et al., 2016, também avaliaram o uso da lidocaína intravenosa nessas situações em 4 pacientes com câncer apresentando dor refratária a opioides. Para a avaliação da dor, foi utilizada a escala analógica da dor. Antes das infusões, a média era de 8 em 10, caindo para 2 em 10 com o protocolo de infusões e retornando para 3 em 10 após 24h do término das aplicações. Diante disso, a lidocaína se mostrou como um eficiente adjuvante no manejo desse tipo de dor, sendo eficaz e apresentando poucos efeitos colaterais.

Assim como nos opioides, a lidocaína pode ser administrada de diversas formas e avaliar a eficácia da forma subcutânea foi o objetivo do trabalho de Hawley et al., 2020. A infusão de lidocaína foi testada em 17 pacientes, sendo que em apenas 2 ela foi efetiva. Os resultados mostraram que 1 paciente apresentou melhora da intensidade da dor (redução de 2 pontos na escala analógica) e 1 paciente teve a dose de opioide intravenoso reduzida em 30%. Em conclusão, o estudo não alcançou evidências suficientes para determinar a eficácia da lidocaína subcutânea, apesar dos dois resultados positivos.

Em casos de dor oncológica mais grave, a substituição de opioides ou o escalonamento medicamentoso têm se mostrado estratégias eficazes para o manejo, sobretudo, em pacientes paliativos. Reddy et al., 2014, realizaram um estudo para avaliar a eficiência da substituição da hidrocodona por opioides mais fortes, como a morfina. Dos 170 pacientes que foram avaliados, 81% deles possuíam câncer avançado e em mais de 50% deles houve melhora na avaliação pelas escalas de dor e dos sintomas referidos quando houve o escalonamento da medicação.

Nesse âmbito, Porta-Sales et al., 2016, complementam com um trabalho acerca da utilização da metadona como substituta de outros opioides, como o fentanil e a morfina. Os autores realizaram um estudo prospectivo com 145 pacientes que utilizavam uma dose equivalente de morfina de 193,7mg e tiveram sua dor avaliada pela escala analógica. Como resultados, percebeu-se que o valor médio de dor caiu de 6 para 4 e o valor da pior dor caiu de 8 para 6. Em síntese, a utilização da metadona se demonstrou eficaz e segura para pacientes com câncer avançado e com dor.

Mercadante et al., 2022, também discorrem sobre a utilização da metadona como o opioide de escolha no manejo da dor crônica em pacientes paliativos. Foi percebido que iniciar a metadona em baixas doses é efetivo e seguro, provocando menos efeitos adversos que outros opioides, já que a dose necessária para a analgesia foi menor. Em conclusão, a metadona pode ser uma alternativa muito eficaz nos pacientes com dor provocada pelo câncer, oferecendo uma boa analgesia e efeitos adversos mínimos.

Analogamente, Corli et al., 2018, discorrem sobre a resposta da dor oncológica diante da troca do opioide, bem como sua variabilidade. Realizaram um trabalho para avaliar os efeitos da troca de opioides em pacientes com câncer, sobretudo, no manejo da dor e dos efeitos colaterais dos medicamentos. Foi percebido que as medicações transdérmicas eram as que mais necessitavam ser substituídas devido a falha no controle da dor. Além disso, a morfina foi a que mais precisou ser substituída pela junção de efeitos adversos e mau controle algíco.

Por fim, além das características que dizem respeito ao ponto de vista dos pacientes, os profissionais de saúde também possuem opiniões acerca de determinadas medicações, o que foi o objeto de estudo de Jamieson et al., 2021. O trabalho avaliou a opinião sobre o uso da morfina oral e da diamorfina transmucosa. O uso da morfina por via oral é bem visto pelos profissionais de saúde devido a facilidade de administração e a não necessidade de treinamento específico, entretanto, apresentam problemas quanto à tolerância do paciente, pode causar respostas imprevisíveis e apresentar falhas quando existe problemas no sistema gastrointestinal. Já a administração da diamorfina transmucosa encontra as barreiras de disponibilidade e de preparação para ser administrada, embora tenha sido perceptível uma melhor eficácia.

5. Considerações Finais

Um dos pilares do manejo de pacientes oncológicos são os cuidados paliativos. Estes surgiram como uma abordagem holística destinada a aprimorar a qualidade de vida de indivíduos enfrentando condições debilitantes, ao mesmo tempo em que oferecem apoio aos familiares ao longo de todo o processo. Essa perspectiva abrange a mitigação e prevenção de diversas facetas do sofrimento, incluindo aspectos físicos, emocionais e espirituais, junto com a identificação, avaliação e tratamento eficazes da dor.

No âmbito do tratamento do câncer, é conhecido que a dor é uma consequência comum, tanto da progressão da doença quanto dos procedimentos terapêuticos. Epidemiologicamente, mais de 50% dos pacientes em tratamento ativo relatam dor e, mesmo que exista formas medicamentosas para analgesia, em cerca de 40% dos pacientes a dor ainda permanece como uma queixa principal. Nesse sentido, o manejo da dor oncológica requer uma abordagem integrada e multidisciplinar, com cuidados individualizados e supervisão contínua.

Além do mais, a dor oncológica não apenas impacta o bem-estar físico dos pacientes, mas também acarreta implicações socioeconômicas significativas. Estudos demonstram que o controle adequado da dor pode reduzir a duração da internação hospitalar, porém, os efeitos colaterais dos opioides podem afetar a adesão ao tratamento. Portanto, estratégias como ajustes na dosagem e a troca de opioides têm sido investigadas como formas de minimizar os efeitos adversos e melhorar a eficácia do manejo da dor em pacientes em cuidados paliativos.

Adicionalmente, a utilização de outras classes de medicamentos, como os anestésicos, tem sido explorada como adjuvantes no controle da dor neuropática em pacientes com câncer avançado, evidenciando a necessidade de abordagens terapêuticas individualizadas e multidisciplinares para garantir o alívio efetivo da dor e melhorar a qualidade de vida desses pacientes.

Essa revisão destaca, também, que são necessárias pesquisas de alto valor científico sobre o uso de opioides nos cuidados paliativos de pacientes oncológicas, priorizando a análise de um espectro mais multidisciplinar e abrangente. Outrossim, a investigação dos mecanismos anatômicos e fisiopatológicos do câncer, bem como dos aspectos do tratamento envolvidos é de suma importância, haja vista que são determinantes para a compreensão dos casos.

Futuramente, para que o enfrentamento de cenários semelhantes seja realizado com excelência, estudos prospectivos e análises epidemiológicas devem ser feitos, avaliando, de forma mais precisa, os resultados e seus diversos contextos de abordagem, ponderando formas de se abordar a situação, com o intuito de oferecer um cuidado integral, resolutivo e humanizado para esses indivíduos.

Referências

- Banala, S. R., Khattab, O. K., Page, V. D., Warneke, C. L., Todd, K. H., & Yeung, S. C. J. (2020). Intranasal fentanyl spray versus intravenous opioids for the treatment of severe pain in patients with cancer in the emergency department setting: A randomized controlled trial. *Plos one*, 15(7), e0235461.
- Castiblanco-Delgado, D. S., Seija-Butnaru, D., & Molina-Arteta, B. M. (2022). Intravenous lidocaine in cancer-related neuropathic pain: case series. *Colombian Journal of Anesthesiology*, 50(2).
- Corli, O., Santucci, C., Corsi, N., Radrezza, S., Galli, F., & Bosetti, C. (2019). The burden of opioid adverse events and the influence on cancer patients' symptomatology. *Journal of pain and symptom management*, 57(5), 899-908.
- Corli, O., Roberto, A., Corsi, N., Galli, F., & Pizzuto, M. (2018). Opioid switching and variability in response in pain cancer patients. *Supportive Care in Cancer*, 27, 2321-2327.
- Edler-Buggy, S., Birtwistle, J., ElMokhallalati, Y., Kindl, K., Good, P., & Bennett, M. I. (2020). Regular dosing compared with as-needed dosing of opioids for management of chronic cancer pain: systematic review and meta-analysis. *Pain*, 161(4), 703-712.
- Freitas, B. F., Castro, C. S., Alves, E. L., de Barcelos Mota, E. M., de Brito, I. E., Miranda, M. A., ... & de Aquino, R. L. (2023). O uso dos operadores como estratégia de busca em revisões de literatura científica. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*, 5(3), 652-664.
- Gibbons, K., DeMonbrun, A., Beckman, E. J., Keefer, P., Wagner, D., Stewart, M., ... & Niedner, M. (2016). Continuous lidocaine infusions to manage opioid-refractory pain in a series of cancer patients in a pediatric hospital. *Pediatric Blood & Cancer*, 63(7), 1168-1174.
- González-Barboto, J., Porta-Sales, J., Nabal-Vicuña, M., Díez-Porres, L., Canal-Sotelo, J., Alonso-Babarro, A., ... & Bruera, E. (2021). Switching ratio from parenteral to oral methadone 1: 1.2 is safer compared with ratio 1: 2 in patients with controlled cancer pain: a multicenter randomized-controlled trial. *Journal of palliative medicine*, 24(3), 382-390.
- Haumann, J., Geurts, J. W., Van Kuijk, S. M. J., Kremer, B., Joosten, E. A., & van den Beuken-van Everdingen, M. H. J. (2016). Methadone is superior to fentanyl in treating neuropathic pain in patients with head-and-neck cancer. *European Journal of Cancer*, 65, 121-129.
- Hassankhani, H., Rahmani, A., Taleghani, F., Sanaat, Z., & Dehghannezhad, J. (2020). Palliative care models for cancer patients: Learning for planning in nursing. *Journal of Cancer Education*, 35, 3-13.
- Hawley, P., Fyles, G., & Jefferys, S. G. (2020). Subcutaneous lidocaine for cancer-related pain. *Journal of Palliative Medicine*, 23(10), 1357-1364.
- Jamieson, L., Harrop, E., Johnson, M., Lioffi, C., Mott, C., Oulton, K., ... & Howard, R. F. (2021). Healthcare professionals' views of the use of oral morphine and transmucosal diamorphine in the management of paediatric breakthrough pain and the feasibility of a randomised controlled trial: A focus group study (DIPPER). *Palliative Medicine*, 35(6), 1118-1125.
- Mendes, T. R., Boaventura, R. P., Castro, M. C., & Mendonça, M. A. O. (2014). Ocorrência da dor nos pacientes oncológicos em cuidado paliativo. *Acta paulista de enfermagem*, 27, 356-361.

- Mercadante, S., Adile, C., Cuomo, A., Aielli, F., Cortegiani, A., Casuccio, A., & Porzio, G. (2015). Fentanyl buccal tablet vs. oral morphine in doses proportional to the basal opioid regimen for the management of breakthrough cancer pain: a randomized, crossover, comparison study. *Journal of pain and symptom management*, 50(5), 579-586.
- Mercadante, S., Adile, C., Tirelli, W., Ferrera, P., Penco, I., & Casuccio, A. (2021). Barriers and adherence to pain management in advanced cancer patients. *Pain Practice*, 21(4), 388-393.
- Mercadante, S., Adile, C., Ferrera, P., Pallotti, M. C., Ricci, M., Bonanno, G., & Casuccio, A. (2022). Methadone as first-line opioid for the management of cancer pain. *The Oncologist*, 27(4), 323-327.
- Paice, J. A., Bohlke, K., Barton, D., Craig, D. S., El-Jawahri, A., Hershman, D. L., ... & Bruera, E. (2023). Use of opioids for adults with pain from cancer or cancer treatment: ASCO guideline. *Journal of Clinical Oncology*, 41(4), 914-930.
- Porta-Sales, J., Garzón-Rodríguez, C., Villavicencio-Chávez, C., Llorens-Torromé, S., & González-Barboteo, J. (2016). Efficacy and safety of methadone as a second-line opioid for cancer pain in an outpatient clinic: A prospective open-label study. *The Oncologist*, 21(8), 981-987.
- Reddy, A., Yennurajalingam, S., Desai, H., Reddy, S., Cruz, M., Wu, J., ... & Bruera, E. (2014). The opioid rotation ratio of hydrocodone to strong opioids in cancer patients. *The oncologist*, 19(11), 1186-1193.
- Sampaio, S. G. D. S. M., da Motta, L. B., & Caldas, C. P. (2019). Medicamentos e Controle de dor: Experiência de um Centro de Referência em Cuidados Paliativos no Brasil. *Revista Brasileira de Cancerologia*, 65(2).
- Sampaio, S. G. D. S. M., da Motta, L. B., & Caldas, C. P. (2021). Dor e Internação Hospitalar em Cuidados Paliativos. *Revista Brasileira de Cancerologia*, 67(3).
- Santos, C. M., de Mattos Pimenta, C. A., & Nobre, M. R. C. (2007). A estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, 15(3).
- Souza, M. T. D., Silva, M. D. D., & Carvalho, R. D. (2010). Integrative review: what is it? How to do it?. *Einstein* (São Paulo), 8, 102-106.
- Takigawa, C., Goto, F., Tanda, S., Shima, Y., Yomiya, K., Matoba, M., ... & Eguchi, K. (2015). Breakthrough pain management using fentanyl buccal tablet (FBT) in combination with around-the-clock (ATC) opioids based on the efficacy and safety of FBT, and its relationship with ATC opioids: results from an open-label, multi-center study in Japanese cancer patients with detailed evaluation. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 45(1), 67-74.
- Yen, T. Y., Chiou, J. F., Chiang, W. Y., Su, W. H., Huang, M. Y., Hu, M. H., ... & Lai, Y. L. (2018). Proportional dose of rapid-onset opioid in breakthrough cancer pain management: An open-label, multicenter study. *Medicine*, 97(30), e11593.