

# Dor irruptiva oncológica: revisão da literatura e análise crítica do seu tratamento

## *Critical analysis of breakthrough cancer pain treatment*

Giulia Campos Lage<sup>1</sup>, Priscilla Benfca Cirilio<sup>2</sup>, Paulo César Rodrigues Pinto Corrêa<sup>3</sup>

DOI: 10.5935/2238-3182.20150103

### RESUMO

*Breakthrough pain* ou dor irruptiva oncológica (DIO) é uma exacerbação da dor em pacientes com dor basal oncológica estabilizada e que já recebem terapia com opioides. O objetivo do estudo foi identificar as melhores terapias farmacológicas para o correto tratamento da condição. Realizou-se pesquisa nas bases de dados MEDLINE e LILACS e foram selecionados artigos que abordavam o tratamento da dor e que comparavam os resultados de diferentes medicações. Dos 38 artigos identificados na busca, os 22 disponíveis (pelo portal Capes ou livremente na *internet*) foram usados. Trabalhos e pesquisas brasileiros e escritos em português sobre a DIO são escassos, o que pode constituir um empecilho para se instituir o tratamento eficaz da condição em nosso país. O tratamento convencional com morfina, que ainda é utilizado no Brasil, mostrou-se ineficaz pelo longo tempo de início de ação. A partir de evidências atuais, o CF *spray* nasal alcançou alto nível de alívio da dor em um tempo mais curto. Esses resultados precisam ser amplamente divulgados em nosso país, uma vez que o tratamento no Brasil é geralmente realizado com morfina.

**Palavras-chave:** Dor Crônica; Neoplasias; Conduta do Tratamento Medicamentoso.

### ABSTRACT

*Breakthrough cancer pain (BCP) is characterized by an exacerbation of pain in patients with background cancer pain adequately controlled with opioids. The aim of the study was to identify the best drug therapies for the correct treatment of BCP. A search in MEDLINE and LILACS databases was conducted. The articles that addressed the treatment of BCP and those that compared the results of different medications were selected. Of the 38 papers on the subject, 22 were used (those freely available at the web or through Capes portal). There are quite a few Brazilian research or papers on BCP, which could be a major setback to establishing an effective treatment for BCP in Brazilian patients. Conventional treatment with morphine, widely used in Brazil, is ineffective due to its long gap for onset of action. Current evidence suggests that FC pectin nasal spray reached a higher level of pain relief in a shorter time. These results must be widely spread in our country, since the usual prescribed treatment in Brazil seems to still be morphine.*

**Key words:** Chronic Pain; Neoplasms; Medication Therapy Management.

## INTRODUÇÃO

A dor é um sintoma recorrente em pacientes com câncer, acometendo 53% desses indivíduos.<sup>1,2</sup> Apesar de haver tratamento farmacológico efetivo em 70 a 90% dos casos de dor, sua inadequação ocorre em 40 a 50% deles, aumentando sua frequência e intensidade entre os pacientes.<sup>3,4</sup> Entre os relatos desse sintoma, destaca-se a

<sup>1</sup> Acadêmica do Curso de Medicina do Centro Universitário de Belo Horizonte – UNIBH. Belo Horizonte, MG – Brasil  
<sup>2</sup> Enfermeira. Acadêmica do Curso de Medicina do UNIBH. Belo Horizonte, MG – Brasil  
<sup>3</sup> Médico. Mestre em Saúde Pública. Professor Assistente da Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP) e do UNIBH. Belo Horizonte, MG – Brasil.

*Instituição:*  
Centro Universitário de Belo Horizonte – UNIBH  
Belo Horizonte, MG – Brasil

*Autor correspondente:*  
Giulia Campos Lage  
E-mail: giucamla3@hotmail.com

dor do tipo *breakthrough* ou dor irruptiva oncológica (DIO), que se caracteriza por exacerbação da dor em pacientes com dor basal estabilizada e que já recebem terapia com opioides.<sup>2-6</sup> A dor irruptiva é uma dor grave ou incapacitante que atinge pico de intensidade minutos após o seu início e geralmente cessa após 15 a 30 minutos. DIO traz impactos negativos sobre a qualidade de vida do paciente.<sup>1,3,4</sup> Por isso, o tratamento adequado é fundamental para o seu controle.<sup>3,4,7-9</sup> Assim, o objetivo deste estudo foi identificar as terapias farmacológicas disponíveis para o tratamento da DIO. Para isso, foi realizada revisão de literatura nas bases de dados MEDLINE e LILACS, utilizando-se os descritores relevantes. Como critérios de inclusão foram escolhidas pesquisas em adultos, publicadas nos últimos cinco anos e que comparavam os resultados de tratamentos medicamentosos da dor. Quanto às novas terapias, compararam-se os resultados descritos para as seguintes medicações: citrato de fentanil (CF) *spray* nasal, comprimidos bucais (*tablets*) de fentanil, CF transmucoso oral, sulfato de morfina de absorção imediata, fentaniltransdérmico, fentanil filme solúvel.

## METODOLOGIA

Foram efetuadas, em 10 de setembro de 2015, buscas nas bases de dados MEDLINE e LILACS, utilizando-se os descritores para a produção de uma revisão sobre DIO, incluindo *dor irruptiva*, *câncer*, *oncologia* e *tratamentos paliativos* e os termos correspondentes em inglês e espanhol. Os resultados foram posteriormente restringidos a pesquisas com adultos, publicadas nos últimos cinco anos e com foco no tratamento da dor.

## RESULTADO

Dos 38 artigos identificados pelas buscas, foram usados 22 artigos que estavam disponíveis (pelo portal Capes ou livremente na *internet*). A definição mais utilizada para DIO foi exacerbação transitória da algia sentida por doentes com dor persistente relativamente estável e bem controlada, os quais experenciam um a quatro episódios de dor, com início rápido e agudo (cerca de 3 minutos), de curta duração e intensidade moderada a grave. Esse episódio doloroso não se deve a falhas entre os períodos terapêuticos. O fentanil foi o fármaco citado em todos os artigos que trataram da abordagem farmacológica da DIO.<sup>4,10-19</sup>

A maioria das pesquisas não demonstrou correlação entre as doses de opioides basais e de formulações de fentanil para o tratamento da DIO.<sup>11,13</sup> Entretanto, Mercadante<sup>20</sup> ressaltou que a utilização de uma dose de fentanil proporcional à dose do opioide basal poderia proteger os pacientes de titulações que falharam. Esse estudo sugere que a titulação a partir de uma dose baixa de fentanil é necessária, objetivando baixos riscos de efeitos adversos.<sup>11,14</sup>

Entre os efeitos colaterais presentes com o uso de fentanil, os mais frequentes foram sedação, náuseas, vômitos, obstipação, boca seca, fadiga e depressão respiratória, ocorrendo em 2 a 6% dos pacientes. Na maioria dos casos foram atribuídos pelos autores dos estudos ao opioide basal, não tendo determinado a descontinuidade do uso de fentanil.<sup>5,15-19</sup>

## DISCUSSÃO

Foram encontradas definições bastante semelhantes da *breakthroughpain* entre as diversas publicações, além de consenso sobre o assunto.<sup>20</sup> Neste trabalho utilizou-se o termo em português como *Dor Irruptiva Oncológica* (DIO), o qual vem sendo considerado em Portugal como o mais adequado para caracterizar o agravo em nossa língua.<sup>10,17</sup> Acredita-se que as bases fisiopatológicas da DIO sejam semelhantes às da dor oncológica de base, mas a fisiopatologia da mesma permanece ainda não completamente estabelecida.

A prevalência da DIO no Brasil é desconhecida, uma vez que foi encontrado apenas um trabalho brasileiro sobre o tema. Trata-se de estudo transversal de pacientes oncológicos internados, com posterior seguimento por seis meses, realizado no estado do Maranhão, o que não permite a generalização de seus dados para todo o Brasil. O estudo encontrou prevalência da DIO de 52,2% dos pacientes. Como o tipo de dor é frequente, seu correto reconhecimento é fundamental para permitir o tratamento adequado.<sup>1</sup>

Há concordância entre os trabalhos em relação às dificuldades de se instituir um tratamento eficaz, o que é corroborado pelo desconhecimento dos profissionais de saúde acerca de sua existência e das possibilidades terapêuticas para esse sintoma, o que gera um contingente de 40-50% de pacientes subtratados.<sup>10,17</sup> O tratamento convencional, também utilizado no Brasil, emprega opioides orais de liberação imediata, como a morfina, oxicodona e hidromorfona.<sup>11,14,16</sup> No entanto, a natureza hidrofílica de tais opioides

faz com que eles sejam absorvidos principalmente no intestino, deixando-os propensos ao metabolismo de primeira passagem e apresentando início lento de ação. Assim, essas drogas podem demandar cerca de 30 minutos para produzir analgesia, a qual, em seguida, tem duração de cerca de quatro horas, o que não representa abordagem adequada no tratamento da DIO, já que em 42% dos indivíduos a dor irá aparecer em três minutos ou menos e em 44% desses indivíduos ela irá durar até 20 minutos.<sup>11,10</sup> Se for esse o caso e a droga começar a agir em 30 minutos, haverá grandes chances de o próprio paciente readequar a forma de utilização do opioide na tentativa de resolver a dor. Para isso, ou haverá a mudança nos horários de tomada da medicação ou aumento da dose. Com nível sérico alto o suficiente, ocorrerá analgesia preemptiva. Por causa disso, o próximo episódio de dor irruptiva não se verificará, será retardado ou poderá acontecer sem controle eficiente. Essa situação deve ser evitada, uma vez que fará com que o paciente use superdosagem do fármaco, o que pode gerar eventual suspeita de adicção pela equipe de saúde, bem como aumento do risco de efeitos adversos.<sup>10,12,16-18</sup>

O controle considerado ideal deve ser feito da seguinte forma: após a analgesia da dor basal ser alcançada com medicação de horário fixo, deve-se associar uma terapia que mimetize o comportamento da DIO, minimizando a frequência dos episódios e a intensidade da dor. Para isso, o fármaco a escolher deve apresentar rápido início de ação, efeito de curta duração, baixo índice de efeitos adversos, fácil manuseio e aplicação, além de bom custo-benefício.<sup>10,11,16-19</sup>

O fentanil tem sido a droga mais amplamente estudada, utilizando diferentes formulações e vias de administração. Entre elas, a via oral, a transmucosa oral, o filme solúvel oral e o *spray* nasal são os que possuem dados disponíveis. Os estudos que avaliaram o comprimido bucal de fentanil (via oral) demonstraram que essa rota tem aplicação limitada devido à falta de formulações, má-absorção da droga e incapacidade de liberar altas doses antes de serem deglutidas.<sup>10,13,16,19-21</sup>

Shimoyama<sup>14</sup> e Rauck<sup>13</sup> evidenciaram que a absorção através da mucosa oral a partir quer da cavidade bucal ou sublingual é mais rápida do que a absorção oral. Além disso, a via transmucosa oral minimiza o metabolismo de primeira passagem e promove mais tolerância para pacientes com disfagia, comum em Oncologia. No entanto, nessa via a absorção é dependente da técnica de aplicação individual.<sup>10,14,16,21</sup> O filme bucal solúvel de fentanil, apesar de dissolvida em 15-30

minutos após a aplicação, foi retirado do mercado por problemas associados ao processo de fabricação.<sup>13,16</sup>

A via de administração com maior número de publicações foi a nasal, com *spray* de fentanil. Foram estudos com grandes amostras, realizados na Europa, EUA e Japão, os quais evidenciaram mínimos efeitos adversos dessa formulação, somado ao fato de que a via nasal é não invasiva e de fácil aplicação.<sup>11,10,15</sup> Os resultados revelaram significativas reduções na intensidade da dor em 75% dos pacientes, com eficácia superior e preferência do paciente, em comparação com citrato de fentanil por via oral transmucosa. As avaliações de dor e seu impacto na vida diária mostraram reduções na intensidade da dor (11%), na interferência nas atividades diárias (4%) e níveis melhores de dor (13%), de qualidade de sono e de satisfação dos doentes, desfechos considerados clinicamente relevantes.<sup>11,10,16,18,20,21</sup>

No entanto, diversos fatores fazem com que o fentanil não seja amplamente empregado, como a difícil titulação; o pouco conhecimento entre equipes de saúde da sua utilização; os graves efeitos adversos que decorrem da dose inadequada, como sedação e depressão respiratória; e o alto custo da formulação nasal.<sup>12</sup> Outro aspecto a ser considerado é o financiamento de diversos estudos pela indústria farmacêutica.<sup>14,20,21</sup>

Nesse sentido, 60% dos artigos levantados ainda trazem a morfina oral de resgate como tratamento padrão, devido ao conhecimento mais prevalente dessa medicação, tanto sobre sua titulação como administração e efeitos adversos. Além disso, a morfina é de baixo custo.<sup>20, 21</sup> Porém, esses benefícios desse opioide são limitados pelo seu início de ação tardio, o que leva a 30% de pacientes apresentarem persistência de dor, uma vez que a DIO tem pico que antecede os efeitos da morfina.<sup>20,21</sup>

## CONCLUSÃO

A DIO é um problema clínico relevante e seu manejo é dificultado por sua complexidade (já que existem vários subtipos) e caracterização imprecisa, o que contribui para o tratamento inadequado de pacientes portadores de dor crônica. O tratamento eficaz da DIO inclui o adequado controle da dor basal. A partir desse ponto, buscam-se formulações que respondam à DIO de forma rápida e efetiva. Os estudos levantados sugerem o uso de fentanil de absorção transmucosa nasal. A observação da alta frequência

e gravidade dos episódios diários de dor e as implicações na qualidade de vida dos pacientes, bem como os ganhos em relação à satisfação do paciente com o uso de fentanil, identificam a necessidade de mais divulgação da dor entre os profissionais de saúde e também da melhor abordagem de tratamento.

## REFERÊNCIAS

- Nogueira RTE, Vieira EM, Sousa LHA, Garcia JBS. Situação difícil em dor oncológica: dor do tipo breakthrough. *Rev Dor*. 2014 Mar; 15(1):41-7.
- Hagen NA, Moulin DE, Brasher PM, Biondo PD, Eliasziw M, Watanabe SM, *et al*. A formal feasibility study of sublingual methadone for breakthrough cancer pain. *Palliat Med*. 2010 Oct; 24(7):696-706.
- Davies A, Buchanan A, Zeppetella G, Porta-Sales J, Likar R, Weismayr W, *et al*. Breakthrough cancer pain: an observational study of 1000 European oncology patients. *J Pain Symptom Manage*. 2013 Nov; 46(5):619-28.
- Webber K, Davies AN, Zeppetella G, Cowie MR. Development and validation of the breakthrough pain assessment tool (BAT) in cancer patients. *J Pain Symptom Manage*. 2014 Oct; 48(4):619-31.
- Mercadante S, Ferrera P, Adile C, Casuccio A. Fentanyl buccal tablets for breakthrough pain in highly tolerant cancer patients: preliminary data on the proportionality between breakthrough pain dose and background dose. *J Pain Symptom Manage*. 2011 Sep; 42(3):464-9.
- Saini A, Tucci M, Tampellini M, Maina D, Bouraouia K, Giuliano PL, *et al*. Circadian variation of breakthrough pain in cancer patients. *Eur J Pain*. 2013 Feb; 17(2):264-70.
- Zeppetella G, Davies A, Eijgelshoven I, Jansen JPA. A network meta-analysis of the efficacy of opioid analgesics for the management of breakthrough cancer pain episodes. *J Pain Symptom Manage*. 2014; 47(4):772-85.
- Davies A, Sitte T, Elsner F, Reale C, Espinosa J, Brooks D, *et al*. Consistency of efficacy, patient acceptability, and nasal tolerability of fentanyl pectin nasal spray compared with immediate-release morphine sulfate in breakthrough cancer pain. *J Pain Symptom Manage*. 2011 Feb; 41(2):358-66.
- Portenoy RK, Payne D, Jacobsen P. Breakthrough pain: characteristics and impact in patients with cancer pain. *Pain*. 1999; 81(1-2):129-34.
- Simões ASL. A dor irruptiva na doença oncológica avançada. *Rev Dor*. 2015 Oct; 12(2):166-71.
- Kongsgaard UE, Eeg M, Greisen H. The use of Instanyl® in the treatment of breakthrough pain in cancer patients: a 3-month observational, prospective, cohort study. *Support Care Cancer*. 2014 Jun; 22(6):1655-62.
- Gatti A, Gentili M, Baciarello M, Lazzari M, Marzi R, Palombo E, Sabato A, *et al*. Breakthrough pain in patients with controlled or uncontrolled basal pain: an observational study. *Pain Res Manag*. 2014 Nov-Dec; 19(6):e168-71.
- Rauck R, North J, Gever LN, Tagarro I, Finn AL. Fentanyl buccal soluble film (FBSF) for breakthrough pain in patients with cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Oncol*. 2010 Jun; 21(6):1308-14.
- Shimoyama N, Gomyo I, Teramoto O, Kojima K, Higuchi H, Yuki-toshi N, *et al*. Efficacy and safety of sublingual fentanyl orally disintegrating tablet at doses determined from oral morphine rescue doses in the treatment of breakthrough cancer pain. *Jpn J Clin Oncol*. 2015 Feb; 45(2):189-96.
- Taylor D, Radbruch L, Revnic J, Torres LM, Ellershaw JE, Perelman M. A report on the long-term use of fentanyl pectin nasal spray in patients with recurrent breakthrough pain. *J Pain Symptom Manage*. 2014 Jun; 47(6):1001-7.
- Fine PG, Messina J, Xie F, Rathmell J. Long-term safety and tolerability of fentanyl buccal tablet for the treatment of breakthrough pain in opioid-tolerant patients with chronic pain: an 18-month study. *J Pain Symptom Manage*. 2010 Nov; 40(5):747-60.
- Mishra S, Bhatnagar S, Chaudhary P, Rana S. Breakthrough cancer pain: review of prevalence, characteristics and management. *Indian J Palliat Care*. 2009 Jan; 15(1):14-8.
- Doulton B. Pharmacologic management of adult breakthrough cancer pain. *Can Fam Physician*. 2014; 60(12):1111-4.
- Takigawa C, Goto F, Tanda S, Shima Y, Yomiya K, Matoba M, *et al*. 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. *Jpn J Clin Oncol*. 2015 Jan; 45(1):67-74.
- Mercadante S, Vellucci R, Cuomo A, Adile C, Cortegiani A, Valle A, *et al*. Long-term efficacy and tolerability of intranasal fentanyl in the treatment of breakthrough cancer pain. *Support Care Cancer*. 2015 May; 23(5):1349-54.
- Bedard G, Davies A, McDonald R, Hawley P, Buchanan A, Popovic M, *et al*. Breakthrough cancer pain: a comparison of surveys with European and Canadian patients. *Support Care Cancer*. 2015 Mar; 23(3):791-6.
- Bennet D, Burton AW, Fishman S, Fartner B, McCarberg B, Miaskowski CH. Consensus panel recommendations for the assessment and management of breakthrough pain. Part 1: assessment. *Pharmacol Ther*. 2005; 30:296-301.