

## **O uso de Morfina no manejo da dor em pacientes com Câncer de Pulmão submetidos a tratamento paliativo: uma revisão integrativa**

### **The use of Morphine in pain management in patients with Lung Cancer undergoing palliative treatment: an integrative review**

DOI:10.34119/bjhrv6n2-308

Recebimento dos originais: 24/03/2023

Aceitação para publicação: 27/04/2023

#### **Gustavo dos Santos Anchieta**

Graduando em Medicina

Instituição: Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos (ITPAC) - Palmas  
Endereço: Avenida ACSU SO 70, Avenida NS1, S/N, Conj 02, Lote 03, Plano Diretor Sul,  
Palmas - TO, CEP: 77017-004  
E-mail: gusanchieta@gmail.com

#### **Matteus Brendow Viana Paiva**

Graduando em Medicina

Instituição: Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos (ITPAC) - Palmas  
Endereço: Avenida ACSU SO 70, Avenida NS1, S/N, Conj 02, Lote 03, Plano Diretor Sul,  
Palmas - TO, CEP: 77017-004  
E-mail: matteusbrendow@gmail.com

#### **Thiago Botelho Azevedo**

Graduando em Medicina

Instituição: Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos (ITPAC) - Palmas  
Endereço: Avenida ACSU SO 70, Avenida NS1, S/N, Conj 02, Lote 03, Plano Diretor Sul,  
Palmas - TO, CEP: 77017-004  
E-mail: thiagobotelhoa@gmail.com

#### **Hévelin Medeiros Costa**

Graduanda em Medicina

Instituição: Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos (ITPAC-Palmas)  
Endereço: Avenida ACSU SO 70, Avenida NS1, S/N, Conj 02, Lote 03, Bairro Plano Diretor  
Sul, Palmas - TO, CEP: 77017-004  
E-mail: hevelin\_medeiros@hotmail.com

#### **Itamar Magalhães Gonçalves**

Graduado em Medicina

Instituição: Universidade Federal de Uberlândia (UFU)  
Endereço: Av. João Naves de Ávila, 2121, Santa Mônica, Uberlândia - MG,  
CEP: 38408-100  
E-mail: itamar.goncalves@itpacpalmas.com.br

## **RESUMO**

Objetivo: avaliar o uso da morfina no manejo da dor em pacientes com câncer de pulmão submetidos a tratamento paliativo. Método: Revisão integrativa conduzida com base em 8 artigos extraídos da base de dados: BVS, PubMed e SciELO, entre 1997 e 2023. Resultado:

pleitearam-se 83 artigos com base nos descritores escolhidos para pesquisa, contudo, após aplicação de critérios de inclusão e exclusão, 8 estudos foram selecionados para compor a revisão. Em seguida foram submetidos à análise para extração crítica e correta dos resultados. Conclusão: O presente estudo, identificou a que os efeitos adversos do uso da morfina em pacientes paliativos com câncer de pulmão foram semelhantes independente da dosagem e que altas doses de morfina estão associadas ao aumento da sobrevida dos pacientes em 105,5% e 68,8% em comparação aos que usaram baixas doses ou não tratados com morfina, respectivamente. Porém a literatura diverge sobre a posologia adequada da droga e sua dose limiar eficaz, apontando para um olhar individual e multidisciplinar de cada paciente.

**Palavras-chave:** Morfina, cuidados paliativos, dor do Câncer, neoplasias pulmonares.

## ABSTRACT

Objective: To evaluate the use of morphine in the management of pain in patients with lung cancer undergoing palliative treatment. Method: Integrative review based on 8 articles extracted from databases: BVS, PubMed and SciELO, between 1997 and 2023. Result: 83 articles were requested based on the descriptors chosen for research, however, after application of inclusion and exclusion criteria, 8 studies were selected to compose the review. They were then submitted to analysis for critical and correct extraction of the results. Conclusion: This study identified that the adverse effects of morphine use in palliative lung cancer patients were similar regardless of dosage, and that high doses of morphine are associated with increased patient survival in 105.5% and 68.8% compared to those who used low doses or who were not treated with morphine, respectively. However, the literature diverges on the appropriate dosage of the drug and its effective threshold dose, pointing to an individual and multidisciplinary look at each patient.

**Keywords:** Morphine, palliative care, pain, Cancer, lung neoplasms.

## 1 INTRODUÇÃO

O câncer é o nome dado a um conjunto de mais de cem doenças, que tem como principal característica o crescimento desordenado celular, tendendo a invadir tecidos e órgãos vizinhos (INCA, 2011). Nesse sentido, o câncer é um dos principais problemas de saúde pública no mundo, a sua incidência e mortalidade vêm aumentando em todos os países, em parte, pelo envelhecimento, pelo crescimento populacional, como também pela mudança na distribuição e na prevalência dos fatores de risco, especialmente aos associados ao desenvolvimento socioeconômico (INCA, 2019).

Ao discutir sobre o câncer de pulmão é possível perceber que o câncer de pulmão de células pequena (CPCP) é a forma mais agressiva de câncer de pulmão, ao fazer a comparação com a etiologia de células não pequenas, o CPCP tem uma duplicação rápida e metástases precoces e generalizadas, dessa forma, quase 70% dos pacientes terá a doença no estágio extensivo, logo no diagnóstico, tornando-o pior prognóstico (TRAVIS et al., 2015). Para Lim (2016). É nítido que, apesar de avanços constantes na detecção, diagnóstico patológico e na

terapêutica do paciente, muitos desses desenvolvem essa doença avançada que se torna incurável e progressivamente fatal, com uma taxa de sobrevida global de 5 anos de 9.5% a 16.8%.

Esses pacientes oncológicos em estágio avançado devem ter acesso aos cuidados paliativos (CP), uma vez que se trata de um componente essencial nos cuidados de saúde e integral à Cobertura Universal de Saúde (BYERS; RUDIN, 2015). Pelo menos 80% dos pacientes não têm acesso até mesmo às intervenções mais básicas de CP, como analgésicos (INCA, 2019).

Nesse sentido, a prática dos cuidados paliativos inicialmente e historicamente se concentrou no alívio do sofrimento no final da vida. No entanto, agora é considerada a melhor prática na trajetória das condições de saúde em pacientes com risco de vida (KNAUL; KRAKAUER, 2018). Quando referimos à dor nestes pacientes, observamos que é um dos sintomas mais avassaladores do câncer.

A terapia com opioides é a abordagem de primeira linha para a dor crônica moderada ou grave do câncer, sendo a morfina o medicamento de primeira escolha. De acordo com Soares et al. (2007), a morfina é uma substância derivada do ópio, conhecida por ser o primeiro analgésico introduzido na medicina. A partir dela surgiram os novos analgésicos, os quais podem ser considerados similares e não superiores. Seu uso é indicado para o tratamento da dor crônica moderada à intensa, promovendo alívio dos sintomas sem ocasionar a cura da doença. Dado que esta pode causar uma série de danos ao paciente, o médico deve avaliar a relação risco/benefício ao prescrevê-la.

Essa estigmatização da morfina causa um certo receio quanto ao seu uso, tanto pelos profissionais quanto pelos familiares (BRASIL, 2001). Tais crenças geram medos que são largamente infundados, pois com o conhecimento da droga e seu uso criterioso, há mínimas complicações. Sendo assim, em 1986 a Organização Mundial da Saúde (OMS), desenvolveu a escala analgésica da dor com o intuito de servir de guia para tratamento e controle da dor oncológica de acordo com a intensidade dos sintomas em cada paciente (BRASIL, 2001).

Dessa forma, a atual revisão tem como propósito conferir artigos pertinentes para avaliar o uso da morfina no manejo da dor em pacientes com câncer de pulmão submetidos a tratamento paliativo, buscando fatores que possam ajudar ou interferir na opção terapêutica.

## 2 METODOLOGIA

No presente estudo, utiliza-se como método a revisão integrativa da literatura, cuja ferramenta permite a análise de pesquisas científicas de maneira ampla, além de contribuir para

a caracterização e divulgação do conhecimento produzido por outros autores (RAMALHO, 2016). Segundo Caetano (2016), tal método permite obter conclusões a partir da análise de pesquisas encerradas sobre um determinado tema de interesse.

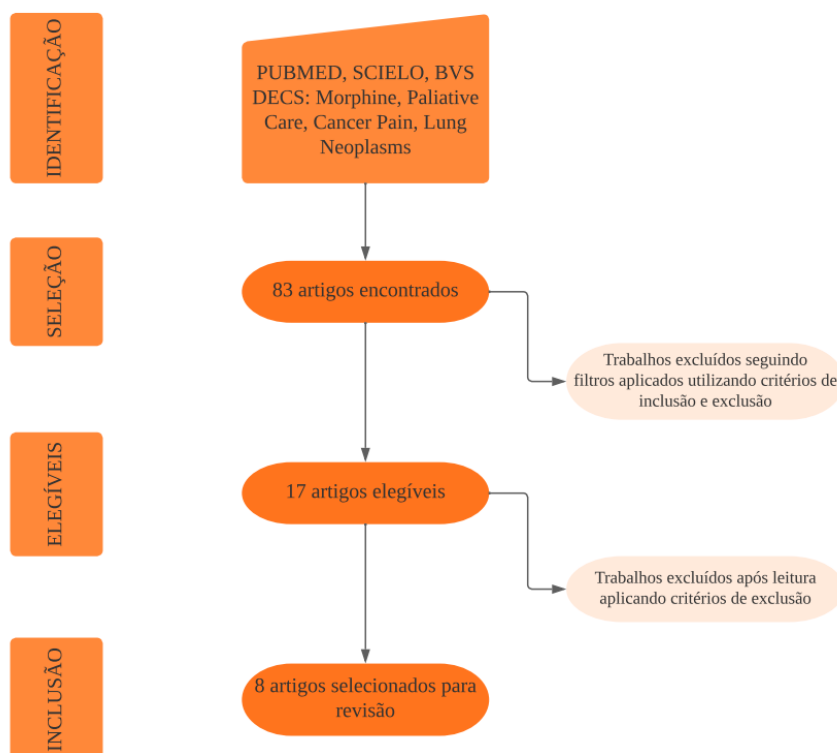
Uma revisão integrativa é um pilar extremamente importante para a sociedade científica, isso porque, esse tipo de pesquisa ajuda no aprimoramento da prática médica, ou seja, faz uma síntese de pesquisas sobre determinado assunto e permite conclusões práticas e que mostram ao leitor lacunas do conhecimento e informações que permitem o aprofundamento no assunto (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2008)

Para a elaboração da revisão integrativa, realizou-se um levantamento bibliográfico que teve como bases de pesquisa: BVS (Biblioteca Virtual em Saúde), PubMed (U.S. National Library of Medicine) e SciELO (Scientific Electronic Library Online) Diante disso, os descritores empregados para a pesquisa foram, “Morfina” (Morphine), “Cuidados Paliativos” (Paliative Care), “Dor do Câncer” (Cancer Pain), “Neoplasias Pulmonares” (Lung Neoplasms).

Ao abordar os critérios e inclusão e exclusão utilizados na pesquisa, foram selecionados artigos gratuitos publicados na plataforma PubMed, BVS e SciELO em português, inglês ou espanhol, no período entre 1997 a 2023, que sejam relacionados aos descritores já citados. Ademais, foram excluídas as publicações não encontradas nas plataformas supracitadas ou, mesmo que publicados em tais plataformas, textos redigidos em línguas que não sejam português, inglês ou espanhol, e fora do período proposto, além de artigos não gratuitos. Também foram excluídos os artigos de opinião, artigos sem dados clínicos e artigos que não estão relacionados com os descritores do projeto.

Dessa forma, 17 artigos se encaixavam nos critérios de seleção utilizados e, após lidos e selecionados com base na relevância e relação com o tema proposto, 8 artigos foram selecionados para construção dessa revisão.

Fluxograma 1 – Processo metodológico de seleção de artigos.



Fonte: Autoria própria

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Tabela 1 – Artigos selecionados para revisão integrativa

| AUTORES                                                                                                                                                                                                                                                        | TÍTULO                                                                                                                                                                                                      | ANO  | OBJETIVOS                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| O Corli, Eu Floriani, A Roberto, M Montanari, F Galli, MT Greco, A Caraceni, S Kaasa, TA Dragani, G Azzarello, M Luzzani, L Cavanna, E Bandieri, T Gamucci, G Lipari, R Di Gregório, D Valenti, C Reale, L Pavesi, V Iorno, C Crispino, M Pacchioni, G Apolone | Os opióides fortes são igualmente eficazes e seguros no tratamento da dor oncológica crônica? Um estudo multicêntrico randomizado de fase IV da “vida real” sobre a variabilidade da resposta aos opióides. | 2016 | Comparar a eficácia analgésica de quatro opióides fortes, morfina, oxicodona, buprenorfina e fentanil, estes, comumente usados para o alívio da dor oncológica. Paralelamente, registrar as mudanças no esquema terapêutico ao longo do tempo e o perfil de segurança da droga. |
| Cielito C Reyes-Gibby, Badi El Osta, Margaret R. Spitz, Henrique Parsons, Razelle Kurzrock, Xifeng Wu, Sanjay Shete, Eduardo Bruera.                                                                                                                           | The Influence of Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ –308 G/A and IL-6 –174 G/C on Pain and Analgesia Response in Lung Cancer Patients Receiving Supportive Care                                                | 2008 | Relacionar a influência dos mediadores inflamatórios com a resposta terapêutica analgésica para o manejo precoce e mais eficaz da dor nos pacientes com câncer de pulmão.                                                                                                       |
| Michaela Bercovitch, Abraham Adunsky                                                                                                                                                                                                                           | Patterns of high-dose morphine use in a home-care hospice service: should we be afraid of it?                                                                                                               | 2004 | Avaliar a viabilidade do uso de altas doses de morfina na assistência domiciliar, caracterizar os pacientes e examinar se o uso de altas doses de morfina pode afetar sua sobrevida.                                                                                            |

|                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                           |      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| JE Mortimer, NL Bartlett                                                                                                                                                                                              | Assessment of knowledge about cancer pain management by physicians in training.                                                                                           | 1997 | Avaliar os conhecimentos médicos acerca do manejo da dor oncológica e seleção, dose, via de administração, manejo de toxicidade e vício nos pacientes com câncer.                                                                                                                                                              |
| Ersilia Lucenteforte, Laura Vagnoli, Alessandra Pugi, Giada Crescioli, Niccolò Lombardi, Roberto Bonaiuti, Maurizio Aricò, Sabrina Giglio, Andrea Messeri, Alessandro Mugelli, Alfredo Vannacci and Valentina Maggini | A systematic review of the risk factors for clinical response to opioids for all-age patients with cancer-related pain and presentation of the paediatric STOP pain study | 2018 | Revisar a literatura sobre a associação entre a capacidade de resposta interindividual aos opioides, levando em consideração fatores sociodemográficos e médicos para avaliar os fatores de risco que contribuem para a resposta/não resposta e reações adversas aos opioides numa amostra de doentes oncológicos pediátricos. |
| Tao Zhou, Xia Zhang, Yan Dong, Feifei Zhuang, Fengquan Jiang, Jinming Yu, Bin Zhang                                                                                                                                   | High-dose OxyContin to treat pain associated with bone metastasis in patients with small-cell lung cancer: a case study report                                            | 2016 | Avaliar o manejo da dor com alta dose de OxyContin em metástase óssea em paciente com câncer pulmonar de pequenas células.                                                                                                                                                                                                     |
| Yu Jung Kim, Rony Dev, Akhila Reddy, David Hui, Kimberson Tanco, Minjeong Park, Diane Liu, Janet Williams, Eduardo Bruera                                                                                             | Association Between Tobacco Use, Symptom Expression, and Alcohol and Illicit Drug Use in Advanced Cancer Patients                                                         | 2015 | Avaliar a associação entre tabagismo, expressão dos sintomas e uso de álcool ou drogas ilícitas em pacientes com câncer avançado.                                                                                                                                                                                              |
| Arce Gálvez, Leonardo; Tovar Sánchez, María A; Rodríguez Jurado, René                                                                                                                                                 | Urgencias en cuidado paliativo oncológico                                                                                                                                 | 2021 | Objetivo de mostrar a abordagem e gestão do paciente oncológico em cuidados paliativos, favorecendo a sensibilização destas patologias e da importância no curso de vida dos pacientes.                                                                                                                                        |

Fonte: Autoria própria.

Em primeira análise, os opióides são a base do tratamento para dor oncológica, sendo seu papel regulado por várias diretrizes científicas. Corli et al. (2016) comparou a eficácia de quatro opióides fortes (morfina, oxicodona, fentanil e buprenorfina) no tratamento da dor oncológica em pacientes com intensidade média, elevada ou inalterada de dor. Ocorreu a diminuição do nível de dor ao longo de quatro semanas de testes, sendo, ainda, não registrado diferenças significativas entre as drogas. A morfina foi o opióide que obteve maior resposta no tratamento comparado com a buprenorfina 11,5% para 14,4% respectivamente, teve menor aumento da dose diária medicamentosa 32,7% para 121,2% (fentanil transdérmico) e necessidade de menor analgesia coadjuvante 68,9% (morfina) a 81,6% (oxicodona). Porém, a morfina foi o opióide que mais teve trocas 22,1% (morfina) a 12% (oxicodona), interrupção no tratamento 27% (morfina) a 14,5% (fentanil) e maiores reações adversas medicamentosas no sistema nervoso central.

Segundo Reyes-Gibby et al. (2008), a dor é um dos sintomas mais prevalentes e debilitantes experimentados pelos pacientes com câncer, tendo prevalência de 30 a 40% em pacientes com câncer ativo e aumentando para 80% em pacientes com câncer avançado.

Analizando a variabilidade de resposta analgésica individual relacionando-a à influência dos mediadores e citocinas inflamatórias em pacientes com câncer de pulmão. A inflamação causada por esses mediadores induzidos por tumores, como as citocinas, tem sido sugerida como um mecanismo potencial para a dor relacionada ao câncer e, fator propagador da tolerância aos opióides. Em pacientes com câncer de pulmão, confirmado histologicamente e que não deram início a radioterapia ou quimioterapia, a intensidade da dor foi graduada de (0, sem dor; 10 pior dor) avaliada na consulta inicial juntamente com a dose de opióide e avaliada após 30 dias da consulta. Conclui-se que 41% (57 de 140) dos pacientes que relataram dor intensa (7/10) na consulta inicial, diminuiu, significativamente, para 25% na primeira visita de acompanhamento e que polimorfismo em TNF e IL-6 foram significativamente associados a intensidade da dor e aumento da dose diária de morfina.

Dentro da temática, Bercovitch et al. (2004), verificou que uma barreira para o uso de altas doses de morfina é a “opiofobia” medo de usar substâncias opioides tanto por médicos, pacientes e cuidadores. Estudou-se, retrospectivamente, os prontuários médicos de 661 pacientes ambulatoriais, coletando dados como: diagnóstico médico, tipo de dor, dosagem de morfina e tratamento adjuvantes. Foi verificado que dos 435 pacientes que receberam morfina para alívio da dor e destes, 396 pacientes (91%) receberam uma dose de 5-299 mg de morfina por dia), 32 pacientes (7,4%) receberam 300-599 mg de morfina por dia) e 7 pacientes (1,6%) receberam doses muito altas de morfina. doses ( $>$  ou  $=$  600 mg de morfina por dia). No geral, 39 pacientes (9%) receberam  $>$  299 mg por dia. A dosagem de morfina foi inversamente correlacionada com a idade e o câncer de pulmão foi associado a alta e muito alta dose de morfina. Os efeitos adversos da morfina foram semelhantes nos grupos que receberam doses regulares, altas e muito altas e que a sobrevivência dos pacientes com doses muito altas de morfina foi maior que em pacientes com qualquer outro tipo de dosagem, 37 dias muito alta, 27 dias alta e 18 dias baixa dosagem, além de que pacientes não tratados com morfina sobreviveram por 22 dias.

Mortimer et al. (1997) avaliou o conhecimento médico acerca do manejo da dor oncológica, seleção, dose, via de administração, manejo de toxicidade e vício nos pacientes com câncer. A precariedade da formação médica em manejo da dor nos pacientes oncológicos, foi uma evidência encontrada, já que apenas 18 respostas corretas foram consideradas de conhecimento razoável para um médico residente.

Ao avaliar fatores na história do paciente que possam contribuir ou atrapalhar na terapêutica com opioides, Kim et al. (2016) demonstra que pacientes com dor crônica que

usavam tabaco requeriam opioides com mais frequência, além disso, fumantes ativos possuíam uma expressão de dor maior quando comparada a outros grupos.

Gálvez et al. (2021) discute a prevalência da dor óssea em diferentes patologias oncológicas, ainda mais frequente quando o paciente se apresenta com metástase óssea. Esse sintoma deve ser tratado com medicamentos analgésicos, focando no bem estar do paciente. Demonstrou-se, também, que a morfina é equivalente a oxicodona em 1:2 “(morfina: equivalente X)”. Ao relacionar com o trabalho de Zhou et al. (2016) que relata acerca do manejo da dor com alta dose de oxicodona em metástase óssea em paciente com câncer pulmonar de pequenas células, notou-se ser importante levar em consideração os efeitos adversos de cada medicamento e fazer a melhor escolha terapêutica para a sua realidade, uma vez que o doente estudado não apresentou efeitos adversos que seriam esperados com o uso equivalente de morfina, tornando-a, nesse contexto, mais clinicamente aceitável.

Por fim, na revisão de Lucenteforte et al. (2018) a resposta ao opioide é diretamente proporcional à idade dos pacientes, ou seja, pacientes mais velhos se apresentam mais sensíveis ao efeito desses medicamentos. Por outro lado, pacientes que possuíam câncer de pulmão respondiam de forma desfavorável à morfina, sendo mais difícil o controle da dor nesses. O trabalho multidisciplinar e cuidadoso no manuseio de todo paciente sob cuidados paliativos é de extrema importância, ao considerar a causa que o levou ao cuidado, idade, fatores sociais e histórico de saúde, entre outros, sempre respeitando a sua individualidade e o objetivo mais importante dos cuidados paliativos, o direito de não sentir dor.

#### 4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base nos dados obtidos no presente estudo, nota-se que a escolha da droga opioide para o tratamento da dor oncológica abrange diversos fatores como: realidade do paciente, individualidade, sexo, idade, história patológica pregressa, hábitos e vícios além da resposta imunológica e inflamatória. A morfina é o principal opioide usado no tratamento da dor oncológica em pacientes paliativos obtendo a maior resposta alérgica. Porém a literatura diverge sobre a posologia adequada da droga e sua dose limiar eficaz, apontando para um olhar individual e multidisciplinar de cada paciente.

Diante da complexidade do tratamento da dor oncológica, ficou visível os estigmas, preconceitos e precariedade da formação médica perante a problemática do manejo da dor. O câncer de pulmão está associado a administração de altas doses de morfina para controle da dor e que os pacientes com esse tipo de câncer respondem de forma desfavorável a droga. Identificou-se a que os efeitos adversos do uso da morfina em pacientes paliativos com câncer

de pulmão foram semelhantes independente da dosagem e que altas doses de morfina estão associadas ao aumento da sobrevida dos pacientes em 105,5% e 68,8% em comparação aos que usaram baixas doses ou não tratados com morfina, respectivamente. Assim, o controle da dor nesses pacientes é prejudicado tanto por fatores da doença quanto por despreparo de profissionais em analisar os riscos e benefícios do medicamento.

## REFERÊNCIAS

Instituto Nacional do Câncer José de Alencar Gomes da Silva. Incidência do cancer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2019. Disponível em <<https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>>

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil). ABC do cancer. Rio de Janeiro: INCA, 2011. Disponível em <[https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/abc\\_do\\_cancer.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/abc_do_cancer.pdf)> Acesso em: 01 mar 2022.

TRAVIS, W.D; BRAMBILLA, E., NICHOLSON, AG. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol. Cancer*, v.10, n.9, p.1243-1260, 2015.

Lim, Richard B. L. End-of-life care in patients with advanced lung cancer. *Ther Adv Respir Dis*, vol. 10, n.5, p.455-67, oct 2016.

BYERS, Lauren Averett, RUDIN Charles M. Small cell lung cancer: where do we go from here?. *Cancer*. v. 121, n.5, p. 664-72, 2015.

KNAUL, F.M; FARMER, P.E; KRAKAUER et al. Alleviating the access abyss in palliative care and pain relief-an imperative of universal health coverage: the Lancet Commission report. *Lancet*, v.391, n.10128, p. 1391-1454, abr 2018.

SOARES, Cristiane Andrea; PERES, Helene Meria; BERTOLINI, Gisele Lopes. O uso terapêutico da morfina em pacientes neoplásicos. *Uningá Journal*, v. 14, n. 1, dec. 2007. Disponível em: <<http://revista.uninga.br/index.php/uninga/article/view/629/280>>

MENDES, Karina dal Sasso; SILVEIRA, Renata Cristina de Campos Pereira; GALVÃO, Cristina Maria. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto & Contexto*, v.17, n.4, p. 758-764, dez. 2008.

RAMALHO NETO, José Melquiades; MARQUES, Daniela Karina Antão; FERNANDES, Maria das Graças Melo et al. Análise de teorias de enfermagem de Meleis: revisão integrativa. *Revista Brasileira de Enfermagem [online]*. 2016, v. 69, n.1, p. 174-181, 2016.

CAETANO, E. A.; PANOBIANCO, M. S.; GRADIM, C. V. C. Análise da produção científica nacional sobre a utilização de grupos na reabilitação de mastectomizadas. *Revista Eletrônica de Enfermagem*, Goiânia, Goiás, Brasil, v.14, n.4, p.965-73, 2012.

CORLI, O. et al. Are strong opioids equally effective and safe in the treatment of chronic cancer pain? A multicenter randomized phase IV 'real life' trial on the variability of response to opioids. *Annals Of Oncology*, [S.L.], v. 27, n. 6, p. 1107-1115, jun. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdw097>

MORTIMER, Joanne E. et al. Assessment of knowledge about cancer pain management by physicians in training. *Journal Of Pain And Symptom Management*, [S.L.], v. 14, n. 1, p. 21-28, jul. 1997. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0885-3924\(97\)00002-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0885-3924(97)00002-x).

BERCOVITCH, Michaela et al. Patterns of high-dose morphine use in a home-care hospice service. *Cancer*, [S.L.], v. 101, n. 6, p. 1473-1477, 2004. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.20485>.

REYES-GIBBY, Cielito C. et al. The Influence of Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  -308 G/A and IL-6 -174 G/C on Pain and Analgesia Response in Lung Cancer Patients Receiving Supportive Care. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, [S.L.], v. 17, n. 11, p. 3262-3267, 1 nov. 2008. American Association for Cancer Research (AACR). <http://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.epi-08-0125>.

Zhou, T., Zhang, X., Dong, Y., Zhuang, F., Jiang, F., Yu, J., & Zhang, B. (2016). High-dose OxyContin to treat pain associated with bone metastasis in patients with small-cell lung cancer: a case study report. *Drug design, development and therapy*, 10, 383-387. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S97529>

KIM, Yu Jung et al. Association Between Tobacco Use, Symptom Expression, and Alcohol and Illicit Drug Use in Advanced Cancer Patients. *Journal Of Pain And Symptom Management*, [S.L.], v. 51, n. 4, p. 762-768, abr. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2015.11.012>.

Lucenteforte, E., Vagnoli, L., Pugi, A., Crescioli, G., Lombardi, N., Bonaiuti, R., Aricò, M., Giglio, S., Messeri, A., Mugelli, A., Vannacci, A., & Maggini, V. (2018). A systematic review of the risk factors for clinical response to opioids for all-age patients with cancer-related pain and presentation of the paediatric STOP pain study. *BMC cancer*, 18(1), 568. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4478-3>

GÁLVEZ, Leonardo Arce; SÁNCHEZ, María A Tovar; JURADO, René Rodriguez. Urgencias en cuidado paliativo oncológico. *El Dolor*, (S.L), v. 31, n. 74, p. 26-34, set. 2021.