

Ministério da Saúde



COORDENAÇÃO DE ENSINO
Residência Multiprofissional em Oncologia
Área de Farmácia

THAMYRYS BESSA SILVA

**ANÁLISE DESCRITIVA DA TERAPIA MEDICAMENTOSA DA DOR EM
PACIENTES ONCOLÓGICOS DIAGNOSTICADOS COM METÁSTASES
ÓSSEAS POR CINTILOGRAFIA ÓSSEA**

Rio de Janeiro

2018

THAMYRYS BESSA SILVA

**ANÁLISE DESCRITIVA DA TERAPIA MEDICAMENTOSA DA DOR EM
PACIENTES ONCOLÓGICOS DIAGNOSTICADOS COM METÁSTASES ÓSSEAS
POR CINTILOGRAFIA ÓSSEA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Instituto Nacional de
Câncer José Alencar Gomes da Silva
como requisito parcial para a conclusão
do Programa de Residência
Multiprofissional em Oncologia

Orientadora: Dra. Priscilla Brunelli Pujatti
Co-orientadora: MSc. Carolina Pereira
Castro

Rio de Janeiro

2018

THAMYRYS BESSA SILVA

**ANÁLISE DESCRITIVA DA TERAPIA MEDICAMENTOSA DA DOR EM
PACIENTES ONCOLÓGICOS DIAGNOSTICADOS COM METÁSTASES ÓSSEAS
POR CINTILOGRAFIA ÓSSEA**

Avaliado e Aprovado por:

Priscilla Brunelli Pujatti

Ass. _____

Maria Fernanda Barbosa

Ass. _____

Liliane Alves Rosa Manaças

Ass. _____

Data: 02/02/2018

Rio de Janeiro

2018

AGRADECIMENTOS

À minha família, especialmente minha mãe e minha avó, por tudo na minha vida.

Ao meu marido por todo carinho, compreensão e apoio incondicional.

Aos amigos da Residência Juliana, Fabíola, Caroline, Jonas e Janaina pelo carinho compartilhado e pela caminhada juntos. Vocês fizeram esse caminho se tornar mais agradável.

A todos as outras amigadas formadas durante esse percurso, que tornaram os dias de residência mais alegres e toleráveis.

Aos profissionais do INCA, especialmente toda a equipe de farmácia, por todos os momentos de aprendizado, discussões científicas e também de descontração, fundamentais para minha formação.

A todos os professores da residência, por todo conhecimento transferido.

À Jayda e Marcella, por toda a disposição e solicitude.

À Anke, por protagonizar uma ótima análise dos dados.

Aproveito para agradecer antecipadamente aos membros da banca, pela atenção e disponibilidade.

Finalmente, e principalmente, as minhas orientadoras Priscilla e Carolina, pelo zelo, apoio incondicional e por sempre acreditarem em mim. Sem elas, esse trabalho não teria sido possível.

RESUMO

Introdução: O osso é o terceiro sítio mais comum envolvido por metástase e a dor óssea constitui o tipo de dor mais comum entre todos os pacientes com câncer. **Objetivo:** Analisar o tratamento medicamentoso após o diagnóstico de metástases ósseas por cintilografia óssea, de modo a avaliar a técnica cintilográfica como ferramenta no manejo medicamentoso da dor na doença óssea metastática. **Metodologia:** Estudo de coorte, retrospectivo realizado com os pacientes que realizaram cintilografia óssea no período de janeiro a dezembro de 2016 no INCA. **Resultados e Discussão:** Um total de 701 pacientes foram diagnosticados com metástases ósseas, sendo 71,75% com câncer de mama e 16,12% com câncer de próstata. Entre os pacientes com esses dois tipos de câncer, 12,01% apresentavam prescrição de analgésicos apenas antes da cintilografia óssea e 13,47% apenas após a cintilografia óssea. Ao analisar os esquemas analgésicos e compará-los com a escada da OMS, sugere-se que os pacientes que possuíam prescrição somente antes e somente após a cintilografia possuíam dor de intensidade fraca e moderada. Aproximadamente metade da população desse estudo (48,54%) possuía prescrição de analgésicos antes e após a realização da cintilografia óssea e, avaliando os esquemas analgésicos desses pacientes de acordo com a escada analgésica, houve redução de prescrições de AINEs isolados e aumento na associação de AINEs e adjuvantes, sugerindo que houve necessidade de maior controle da dor fraca. Observou-se também aumento de prescrições de opioides fracos isolados e opioides fracos associados a AINEs e adjuvantes e de prescrições de opioides fortes isolados. **Conclusão:** O diagnóstico ou confirmação de metástases ósseas por cintilografia óssea pode ser utilizado como uma ferramenta no manejo da terapia medicamentosa da dor em pacientes com câncer de mama e próstata diagnosticados com metástase óssea.

Palavras-chave: Dor. Analgésicos. Cintilografia. Metástase neoplásica.

ABSTRACT

Introduction: Bone is the third metastatic site and bone pain is the most common pain in cancer patients. **Objective:** To analyze pain treatment after metastasis diagnosis in order to evaluate bone scintigraphy as a tool for bone pain therapy management. **Methodology:** Retrospective cohort study performed with patients who underwent bone scintigraphy from January to December, 2016, at INCA. **Results and Discussion:** A total of 701 patients were positive for bone metastasis in bone scintigraphy, 71.75% of breast cancer and 16.12% of prostate cancer. Among those patients, 12.01% presented a prescription of analgesics only prior to bone scintigraphy and 13.47% only after bone scintigraphy. Analgesic schemes analysis and comparison to WHO three-step “analgesic ladder” suggests that patients with analgesics prescription only before or after bone scintigraphy have weak or moderate pain. Approximately half population (48.54%) had analgesics prescription before and after scintigraphy. Analgesic regimens evaluation according WHO ladder showed reduction of isolated NSAIDs prescriptions and increase in association of NSAIDs and adjuvants analgesics, suggesting greater low pain control was necessary. There was an increase in weak opioids alone and weak opioids associated with NSAIDs and adjuvants prescriptions to control moderate pain. And, prescriptions of strong isolated opioids also increased. **Conclusion:** Diagnosis or confirmation of bone metastasis by bone scintigraphy could be a tool in bone pain management in metastatic prostate and breast cancer patients.

Keywords: Pain. Analgesics. Radionuclide Imaging. Neoplasm Metastasis.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	7
1.1 JUSTIFICATIVA	8
1.2 OBJETIVOS	9
1.2.1 Objetivo geral	9
1.2.2 Objetivos específicos	9
2 DESENVOLVIMENTO	10
2.1 Fundamentação Teórica	10
2.1.1 Câncer e incidência	10
2.1.2 Tumores ósseos e metástase	11
2.1.3 Câncer de mama	12
2.1.4 Câncer de próstata	13
2.1.5 Cintilografia óssea no diagnóstico de metástases	15
2.1.6 Dor	18
2.1.7 Farmacoterapia da dor	20
2.2 METODOLOGIA	24
2.2.1 Seleção da amostra	24
2.2.2 Critérios de exclusão	24
2.2.3 Análise dos dados	25
2.2.4 Análise estatística	25
2.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO	26
3 CONCLUSÃO	38
REFERÊNCIAS	39

1 INTRODUÇÃO

O avanço diagnóstico e terapêutico no controle do câncer tem acarretado um aumento na sobrevivência de pacientes, os quais convivem com as consequências da doença e seu tratamento por tempo mais prolongado. Pacientes com câncer reportam frequentemente intolerância ao exercício, perda de condicionamento físico e uma ampla variedade de sintomas, dentre eles a dor (NEO *et al.*, 2017).

Estima-se que 35-45% dos pacientes oncológicos sentem dor à data do diagnóstico ou numa fase precoce da doença, que cerca de 70% apresentam dor na fase avançada e que quase todos têm dor na fase terminal da doença. No paciente oncológico, a dor está relacionada com a neoplasia em 60-90 % dos casos (invasão ou compressão de estruturas), em 5-20% dos casos está relacionado com o tratamento (radioterapia, fibrose, neuropatia, pós-quimioterapia, pós-operatório) e em 3-10% a dor não tem relação com a doença neoplásica. A dor óssea é um sintoma comum de doença metastática, experimentado com várias intensidades por cerca de 30% dos pacientes, durante o desenvolvimento de sua doença, e até 60-90% nas últimas fases (MERCADANTE, 1996).

O osso é o terceiro sítio mais comum envolvido por metástase (SELVAGGI e SCAGLIOTTI, 2005), e os locais mais comuns de metástase óssea são as vértebras, arcos costais, pelve e fêmur (MEOHAS *et al.*, 2005; PATRICIO, 2012). Os tipos de câncer de mama e próstata são os mais comuns a desenvolverem metástases ósseas, representando mais de 80% dos casos e a prevalência da dor óssea pode variar de acordo com o tipo de câncer. (COSTA e MAJOR, 2009; GRUBER, 2012; PAES e SERAFINI, 2010; SELVAGGI e SCAGLIOTTI, 2005;).

As metástases ósseas podem impactar drasticamente na qualidade de vida dos pacientes devido ao aumento da dor, mobilidade prejudicada, hipercalcemia, fraturas patológicas, compressão de medula espinhal e infiltração de medula óssea (CLEZARDIN, 2011; HUSSEIN e KOMAROVA, 2011; RUCCI, 2014; SELVAGGI e SCAGLIOTTI, 2005). Uma das características da dor óssea metastática é o fato de não ser apenas intolerável e grave, mais também progressiva em muitos pacientes (HARA, 2008).

Embora haja uma variedade de métodos de tratamento para a dor oncológica, o tratamento clínico ainda é focado no programa de três degraus, que é estabelecido

pela Organização Mundial de Saúde (OMS). De acordo com a intensidade da dor, os pacientes receberão analgésicos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e/ou analgésicos opioides. No entanto, essas drogas possuem efeitos adversos e grau de tolerabilidade, sendo que 45% dos pacientes com câncer que sentem dor não tem sua dor efetivamente controlada (ZHU *et al.*, 2015).

O sucesso do tratamento da dor óssea metastática passa por uma avaliação cuidadosa de sua natureza, por meio do diagnóstico das metástases ósseas e avaliação da extensão de acometimento do esqueleto. A cintilografia óssea com medronato de sódio (^{99m}Tc) é uma técnica sensível e eficaz e demonstra anormalidades osteoblásticas no esqueleto na fase inicial da doença, frequentemente em um estágio em que as lesões não são evidentes nas imagens de radiologia convencional. Todo o esqueleto pode ser imageado em um único exame, o qual é tolerado pela maioria dos pacientes. A técnica está disponível na maioria dos centros de medicina nuclear e não apresenta custo elevado em comparação a outras técnicas, associada à baixa dose de radiação quando comparada à tomografia computadorizada (BROOKS, 2005).

JUSTIFICATIVA

Apesar do considerável progresso científico e farmacológico, a dor oncológica continua sendo substancialmente subtratada. As opções para o tratamento farmacológico são várias, estando disponíveis analgésicos não opioides, opioides e adjuvantes (COSTA *et al.*, 2007). A cintilografia óssea é conhecidamente uma técnica segura e eficaz para detecção de metástases ósseas osteoblásticas no estadiamento, acompanhamento de metástases ósseas e reestadiamento em pacientes que apresentam dor óssea (BOMBARDIERI *et al.*, 2003; DONOHOE *et al.*, 2003; STAUSS *et al.*, 2010). Entretanto, não há informações acerca da influência do diagnóstico de metástases ósseas por essa técnica no manejo da dor em pacientes oncológicos.

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo geral

Analisar o tratamento medicamentoso após o diagnóstico de metástases ósseas por cintilografia óssea, de modo a avaliar a técnica cintilográfica como ferramenta no manejo medicamentoso da dor na doença óssea metastática.

1.2.2 Objetivos específicos

- Analisar as cintilografias ósseas realizadas no Instituto Nacional de Câncer (INCA) em 2016, de modo a verificar os pacientes diagnosticados com metástases ósseas por cintilografia nesse ano;
- Identificar os tumores mais prevalentes entre os diagnosticados com metástases ósseas por cintilografia óssea;
- Caracterizar o perfil sociodemográfico e clínico dos pacientes diagnosticados com metástases ósseas dos tumores mais prevalentes identificados;
- Avaliar o uso da terapia medicamentosa para controle da dor relacionada a metástases ósseas nos pacientes dos tumores mais prevalentes, antes e depois do diagnóstico de metástases por cintilografia;
- Verificar se a cintilografia óssea pode ser uma ferramenta na terapia medicamentosa no manejo da dor.

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1.1 Câncer e incidência

Câncer é o nome dado a um conjunto de mais de 100 doenças, que têm em comum o crescimento desordenado de células, que invadem tecidos e órgãos. Os diferentes tipos de câncer correspondem aos vários tipos de células existentes no corpo humano. Se o câncer tem início em tecidos epiteliais, como a pele ou mucosas, ele é denominado um carcinoma. Se o câncer inicia a partir de tecidos conjuntivos, como osso, músculo ou cartilagem, é então denominado de sarcoma (INCA, 2017a).

O acúmulo de mutações no genoma podem ocasionar uma falta de controle em processos essenciais à célula, como proliferação, diferenciação e morte celular, levando a um possível desenvolvimento de câncer. Essas células tornam-se autossuficientes em relação a fatores de crescimento e não respondem a fatores inibitórios de proliferação celular, desta forma não respondem à apoptose. Conseqüentemente, possuem um grande potencial replicativo, podendo invadir outros tecidos diferente do seu de origem (PATRICIO, 2012).

A capacidade de invadir tecidos e órgãos vizinhos ou distantes, definida como metástases, é outra característica que diferenciam os diversos tipos de câncer entre si (INCA, 2017a).

O câncer é um grande problema de saúde pública no mundo, com estimativas globais, para o ano de 2035, de 23,9 milhões de casos incidentes e 14,6 milhões de mortes por câncer no mundo, excetuando-se o câncer de pele não melanoma (GLOBOCAN, 2012).

A estimativa mundial para 2012 apontou que os tipos de câncer mais incidentes no mundo foram pulmão (1,8 milhão), mama (1,7 milhão), intestino (1,4 milhão) e próstata (1,1 milhão). No Brasil, estima-se para o biênio 2018-2019, cerca de 600 mil casos novos de câncer para cada ano, esperando-se 68.220 casos novos de câncer de próstata e 59.700 casos novos de câncer de mama. Excetuando-se o câncer de pele não melanoma, ocorrerão 420 mil casos novos de câncer no Brasil (INCA, 2018).

2.1.2 Tumores ósseos e metástase

A incidência de câncer ósseo como fonte primária é rara e mais comum na infância, ocorrendo principalmente na região dos joelhos (PATRICIO, 2012).

Os tumores ósseos secundários são a forma mais corriqueira de acometimento ósseo, são disseminados de outros sítios tumorais diferente do osso, e esse processo é conhecido como metástase (GRUBER, 2012; PATRICIO, 2012). Mais de 99% dos tumores malignos que acometem o osso são decorrentes de doença óssea metastática (MEOHAS *et al.*, 2005).

O osso é o terceiro sítio mais comum envolvido por metástase, estando atrás somente de pulmão e fígado (SELVAGGI e SCAGLIOTTI, 2005), e os locais mais comuns de metástase óssea são as vértebras, arcos costais, pelve e fêmur (MEOHAS *et al.*, 2005; PATRICIO, 2012).

Esse tipo de metástase pode impactar drasticamente na qualidade de vida dos pacientes devido ao aumento da dor, mobilidade prejudicada, hipercalcemia, fraturas patológicas, compressão de medula espinhal e infiltração de medula óssea (CLEZARDIN, 2011; HUSSEIN e KOMAROVA, 2011; RUCCI, 2014; SELVAGGI e SCAGLIOTTI, 2005).

O equilíbrio na atividade de osteoclastos e osteoblastos é a base para a remodelação óssea fisiológica. Os osteoclastos, quando ativados, são responsáveis pela reabsorção óssea, enquanto os osteoblastos formam osso no mesmo local (SELVAGGI e SCAGLIOTTI, 2005). Classifica-se as metástases ósseas, então, como osteolíticas, osteoblásticas ou mistas, a depender do mecanismo primário de interferência com a remodelação óssea normal (RUCCI, 2014; SELVAGGI e SCAGLIOTTI, 2005).

As metástases osteolíticas podem causar dor intensa, fraturas patológicas, hipercalcemia, compressão da medula espinhal e outras síndromes de compressão nervosa. Já as metástases osteoblásticas podem apresentar dor óssea e fraturas patológicas devido à má qualidade do osso produzido pelos osteoblastos (ROODMAN, 2004).

Os tipos de câncer de mama e de próstata são os mais comuns a desenvolverem metástases ósseas, representando mais de 80% dos casos, sendo a prevalência da dor óssea variável de acordo com o tipo de câncer (COSTA e

MAJOR, 2009; GRUBER, 2012; PAES e SERAFINI, 2010; SELVAGGI e SCAGLIOTTI, 2005).

O câncer de mama possui lesões predominantemente osteolíticas, no entanto, de 15-20% possuem lesões osteoblásticas. Já os pacientes com câncer de próstata possuem lesões predominantemente osteoblásticas (ROODMAN, 2004).

2.1.3 Câncer de mama

O câncer de mama é a neoplasia mais frequente entre mulheres em todo o mundo (GUERRA *et al.*, 2009; HUSSEIN e KOMAROVA, 2011), sendo esperados 2,7 milhões de casos novos para 2030 no mundo (HUSSEIN e KOMAROVA, 2011).

Trata-se de um importante problema de saúde pública na América Latina, com um aumento consistente nas taxas de mortalidade nas últimas décadas (GUERRA *et al.*, 2009).

O câncer de mama é um grupo heterogêneo de doenças. A heterogeneidade deste câncer pode ser observada pelas variadas manifestações clínicas e morfológicas, diferentes assinaturas genéticas e consequentes diferenças nas respostas terapêuticas. O espectro de anormalidades proliferativas nos lóbulos e ductos da mama inclui hiperplasia, hiperplasia atípica, carcinoma *in situ* e carcinoma invasivo. Dentre esses últimos, o carcinoma ductal infiltrante é o tipo histológico mais comum e compreende entre 80 e 90% do total de casos. O câncer de mama não tem uma causa única. Diversos fatores estão relacionados ao aumento do risco de desenvolver a doença, tais como: idade, fatores endócrinos/história reprodutiva, fatores comportamentais/ambientais e fatores genéticos/hereditários (INCA, 2017b).

Com os progressos no tratamento do câncer de mama, a mortalidade está cada vez mais relacionada à ocorrência de metástases à distância (CLEZARDIN, 2011). E apesar de não ser comum a presença de metástase no diagnóstico, o risco dessa complicação aumenta consideravelmente dentro de alguns anos após o primeiro tratamento (RUCCI, 2014).

Alguns órgãos são mais favoráveis para a circulação das células malignas do câncer de mama e o desenvolvimento de metástases devido ao microambiente permissivo no tecido alvo que facilita o crescimento tumoral (CLEZARDIN, 2011). As metástases múltiplas, envolvendo pulmão, fígado e osso, são mais frequentes do que as metástases isoladas, que possuem ocorrência inferior a 5% (RUCCI, 2014).

O osso é o órgão mais comumente afetado por metástases a distância e cerca de 70-80% dos pacientes com câncer de mama apresentarão metástases ósseas (CLEZARDIN, 2011; COSTA e MAJOR, 2009; GRUBER, 2012; HUSSEIN e KOMAROVA, 2011; KOIZUMI *et al.*, 2003; PAES e SERAFINI, 2010;).

Koizumi e colaboradores avaliaram a significância clínica de metástase óssea solitária em comparação com metástase óssea múltiplas em 703 pacientes com câncer de mama. Foi observado que o esterno era o local mais frequente em pacientes com metástases solitárias enquanto outros sítios esqueléticos eram mais frequentes em pacientes com lesões ósseas múltiplas, com diferença estatisticamente significativa. Apesar das lesões no esterno permanecerem solitárias por mais tempo que as lesões solitárias em lugares diferentes do esterno, essas não prolongaram o tempo de sobrevida do paciente. Entretanto, os pacientes com metástases solitárias tiveram maior tempo de sobrevida do que aqueles com lesões múltiplas, concluindo que uma lesão óssea metastática solitária é um fator prognóstico favorável independente em pacientes com câncer de mama com metástase óssea (KOIZUMI *et al.*, 2003).

As metástases ósseas do câncer de mama ocorrerão principalmente a partir de disseminação linfática e disseminação hematogênica (KOIZUMI *et al.*, 2003).

Apesar de o câncer de mama ser o tipo de tumor primário mais comum associado à doença óssea metastática, a metástase óssea isolada é incomum e cerca de 2% desses pacientes são diagnosticados no momento inicial do tratamento. A preferência de células do câncer de mama pelo osso é confirmada pelo fato de que em mais de 50% dos pacientes o osso é o primeiro local de recidiva a distância e o tempo médio entre o diagnóstico e o desenvolvimento da primeira lesão óssea metastática é de cerca de 3 anos. O tempo médio de sobrevida após a primeira recorrência do câncer de mama no osso é notavelmente maior em relação à sobrevida daqueles pacientes com recorrência em locais extra ósseos. Embora a metástase óssea isolada demonstre um prognóstico relativamente bom, o envolvimento ósseo é frequentemente associado a uma morbidade considerável (RUCCI, 2014).

2.1.4 Câncer de próstata

O câncer de próstata é o tumor mais incidente na população masculina brasileira e o segundo mais comum no mundo. A maioria dos homens diagnosticados possuem idade acima de 65 anos e é um tipo de câncer que pode ser considerado de bom prognóstico se diagnosticado e tratado oportunamente (INCA, 2018).

Trata-se de um dos carcinomas com as maiores taxas de metástase óssea e, em aproximadamente 80% dos pacientes, as metástases ósseas representam o primeiro e principal local de metástase, sendo um importante fator prognóstico. Cerca de 50% dos pacientes com metástases ósseas não tratadas apresentarão, pelo menos, um evento relacionado ao esqueleto (SRE) durante o período de 2 anos (CATHOMAS *et al.*, 2014). Os SREs incluem fraturas patológicas, compressão da medula espinhal e necessidade de cirurgia e/ou radioterapia. As metástases ósseas não só afetam a qualidade de vida, mais também estão associadas a diminuição de sobrevida global. A morbidade decorre do declínio na qualidade de vida devido ao aumento do risco de fratura, dor óssea e diminuição da hematopoiese, resultando em anemia e hipercalcemia maligna (EL-AMM e ARAGON-CHING, 2016).

Desde 2004 o docetaxel associado a prednisona tem sido a terapia de primeira linha utilizada para tratamento do câncer de próstata resistente à castração metastático (CPRCm), com uma média de sobrevida global de aproximadamente 18 meses. Mais recentemente, a terapia com agentes hormonais tem melhorado a sobrevida desses pacientes (FIZAZI *et al.*, 2015). A terapia de privação de andrógeno (ADT) tem sido o principal suporte da terapia no câncer de próstata metastático, mas apesar de uma resposta inicial à terapia hormonal, a progressão geralmente ocorre dentro de um a três anos, levando a um estado resistente à castração. A grande maioria do CPRCm desenvolve metástases ósseas, resultando em um aumento significativo na mortalidade e morbidade (EL-AMM e ARAGON-CHING, 2016).

A terapia hormonal é conhecida por reduzir a densidade óssea e aumentar o risco de fraturas. A prevenção dessas fraturas se torna um objetivo importante, pois as mesmas estão associadas ao aumento do risco de mortalidade em pacientes com metástase óssea. Medicamentos como os bisfosfonatos interagem com a formação

óssea e podem ser úteis para evitar dor óssea, fraturas ou outras complicações esqueléticas (MACHEREY *et al.*, 2017).

Macherey e colaboradores realizaram uma revisão sistemática para avaliar o efeito do uso de bisfosfonados em homens com câncer de próstata com metástase óssea e encontraram evidência de baixa qualidade de que não há diferença clinicamente relevante na proporção de participantes com resposta da dor entre bisfosfonatos e regimes de controle de dor em homens com metástases ósseas do câncer de próstata. Revelaram ainda uma evidência de qualidade moderada de que os bisfosfonatos diminuíram o número total de eventos relacionados ao esqueleto e a proporção de participantes com progressão da doença em comparação com regimes de controle (MACHEREY *et al.*, 2017).

As diversas opções de tratamento sistêmico têm demonstrado excelentes resultados com a melhora de sobrevida global e controle da doença. O principal objetivo do tratamento do CPRC com metástase óssea é reduzir a morbidade devido a SREs e preservar a qualidade de vida e a independência funcional do paciente (CATHOMAS *et al.*, 2014).

2.1.5 Cintilografia óssea no diagnóstico de metástases

A imagem do esqueleto utilizando substâncias radioativas tem sido possível há mais de 40 anos. Entretanto, o princípio da técnica para imagem do esqueleto com radiofármacos mudou muito pouco. Apesar dos avanços em outras formas de imagem, a cintilografia óssea continua sendo uma ferramenta diagnóstica extremamente útil e um dos procedimentos mais comuns em clínicas de medicina nuclear (BROOKS, 2005).

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) define radiofármacos como “preparações farmacêuticas com finalidade diagnóstica ou terapêutica que, quando prontas para o uso, contêm um ou mais radionuclídeos” (BRASIL, 2009).

Radiofármacos específicos são administrados no paciente, via intravenosa, inalatória ou oral, com o objetivo de avaliar órgãos e funções metabólicas específicas. Com esta técnica é possível acompanhar a dinâmica da molécula marcada com o radiofármaco durante sua trajetória fisiológica, uma vez que sua

passagem pelo corpo pode ser acompanhada externamente através de equipamentos especiais (ISHIHARA, 2015).

Um radiofármaco ideal para cintilografia óssea deve ser de baixo custo, estável, localizar-se rapidamente no esqueleto, ser rapidamente eliminado dos tecidos moles e apresentar características de imagem e dosimetria adequadas. Essas características foram atendidas na década de 1970 quando o tecnécio-99m (^{99m}Tc) foi combinado a membros da família dos fosfatos (THRALL e ZIESSMAN, 2006). O medronato de sódio (^{99m}Tc) é o difosfonato mais utilizado. As etapas de obtenção da cintilografia óssea podem ser observadas na Figura 1.

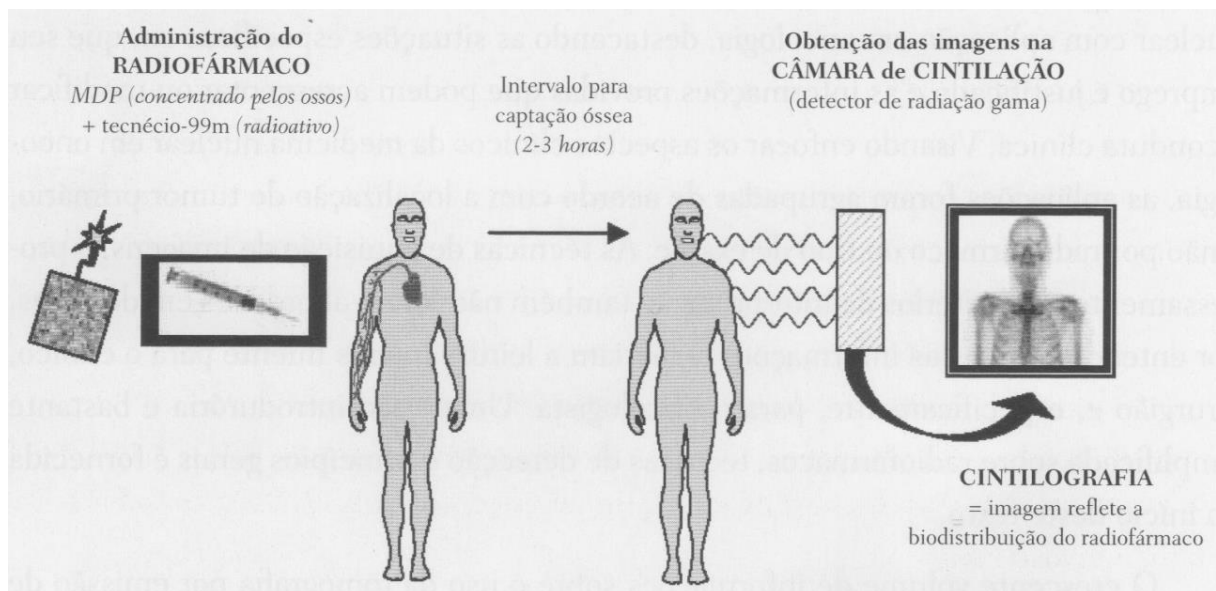


Figura 1. Etapas de obtenção de cintilografia óssea.

Fonte: ISHIHARA, B. F. A importância da terapia paliativa para dor por metástase óssea com uso de Samário-153-EDTMP. *Ensaio Cienc., Cienc. Biol. Agrar. Saúde.* v.19, n.4, p.141-146. 2015.

É necessário de duas a quatro horas para que o radiofármaco seja metabolizado e alcance concentração tecidual no osso para que possa ser imageado. Após esse período o paciente deve deitar-se na gama-câmara, que irá detecta a radiação emitida pelo corpo do paciente e gerar a imagem (ISHIHARA, 2015).

A cintilografia óssea com medronato de sódio (^{99m}Tc) é uma técnica sensível e demonstra anormalidades no esqueleto na fase inicial da doença, frequentemente em um estágio em que as lesões não são evidentes nas imagens de radiologia

convencional. Todo o esqueleto pode ser imageado em um único exame, o qual é tolerado pela maioria dos pacientes. A técnica está disponível na maioria dos centros de medicina nuclear e não apresenta custo elevado em comparação a outras técnicas, associada à baixa dose de radiação quando comparada à tomografia computadorizada. Apesar de apresentar baixa especificidade, a interpretação da cintilografia óssea não fica prejudicada por essa característica se sua interpretação considerar a história clínica do paciente, incluindo a idade e outros exames realizados (BROOKS, 2005).

Apesar do crescimento de outras técnicas, tal como a ressonância magnética, a cintilografia óssea continua sendo um método eficiente para detectar tumores ósseos primários e metastáticos devido à alta sensibilidade e possibilidade de avaliação de todo o esqueleto (BROOKS, 2005).

Os depósitos tumorais estimulam a atividade osteoclástica local, promovendo a reabsorção óssea seguida de crescimento da atividade osteoblástica na tentativa de reparar o dano ósseo. O balanço desse processo determina se a lesão é osteolítica ou osteoesclerótica ou uma combinação dos dois processos. Uma resposta principalmente osteoblástica aumenta a probabilidade de detecção da lesão na cintilografia (BROOKS, 2005).

Bhatnagar e colaboradores utilizaram a cintilografia óssea com medronato de sódio (^{99m}Tc) para diferenciar lesões ósseas malignas de degenerativas em 77 pacientes com suspeita de metástases ósseas. Os pacientes receberam 20 mCi (740 MBq) do radiofármaco por via endovenosa, seguida de aquisição da imagem 3 e 24 horas após a administração. As lesões malignas foram diferenciadas das degenerativas com sensibilidade, especificidade e acurácia de 0,76, 0,72 e 0,73, respectivamente (BHATNAGAR *et al.*, 1994).

Liu e colaboradores publicaram uma metanálise da cintilografia óssea medronato de sódio (^{99m}Tc) para diagnóstico de metástases ósseas em pacientes com câncer de mama. Diversas bases de dados foram utilizadas para obtenção dos artigos publicados sobre o tema entre janeiro de 1995 e 2010. Considerando os pacientes, a sensibilidade estimada para a cintilografia óssea com medronato de sódio (^{99m}Tc) considerando todos os artigos revisados foi de 87 % e a especificidade de 88,1 %. Considerando as lesões apresentadas, a sensibilidade e especificidade da técnica foram 87,8 % e 96,1 %, respectivamente (LIU *et al.*, 2011).

Meirelles e colaboradores avaliaram o valor prognóstico e diagnóstico da cintilografia com medronato de sódio (^{99m}Tc) comparativamente à tomografia por emissão de pósitrons (PET) com $\text{FDG-}^{18}\text{F}$ no câncer de próstata metastático por meio de um estudo clínico progressivo com 43 pacientes. Os pacientes foram acompanhados por até cinco anos. As lesões ósseas foram diagnosticadas em 39 pacientes com a cintilografia com medronato de sódio (^{99m}Tc) e em 32 pacientes com PET com $\text{FDG-}^{18}\text{F}$. Os autores concluíram que a cintilografia óssea positiva para metástases ósseas e a intensidade de captação do medronato de sódio (^{99m}Tc) são fatores prognósticos fortes e de alta relevância clínica no câncer de próstata metastático (MEIRELLES *et al.*, 2010). Esses estudos, dentre outros, demonstram a eficácia na utilização da cintilografia óssea com medronato de sódio (^{99m}Tc) na diferenciação entre lesões ósseas malignas e degenerativas.

2.1.6 Dor

De acordo com a *International Association for the Study of Pain* (IASP), “dor é uma sensação ou experiência emocional desagradável, associada com dano tecidual real ou potencial, ou descrito nos termos de tal dano”, sendo sempre subjetiva e pessoal (INCA, 2002).

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para Dor Crônica, do Ministério da Saúde, define a dor como aguda ou crônica, sendo a dor crônica aquela que tem duração superior a 30 dias. A dor pode ainda ser classificada de acordo com seu mecanismo fisiopatológico em três tipos: I) dor nociceptiva, II) dor neuropática e III) dor mista. A dor nociceptiva ocorre por ativação fisiológica de receptores de dor e está diretamente relacionada à lesão de tecidos ósseos, musculares ou ligamentos. A dor neuropática é definida como dor iniciada por lesão ou disfunção do sistema nervoso, sendo melhor compreendida como resultado de uma ativação anormal da via da dor (BRASIL, 2010).

A dor mista é o tipo mais comum na prática clínica, sendo a dor oncológica um exemplo desse tipo de dor. São casos em que não há somente compressão de nervos e raízes, mas também de ossos, articulações e ligamentos, que geram dor neuropática e nociceptiva, respectivamente (BRASIL, 2010).

O sucesso no tratamento da dor requer uma avaliação criteriosa de sua natureza, entendimento dos diferentes tipos e padrões de dor e conhecimento do

melhor tratamento. A natureza pluridimensional da dor significa que o uso de analgésicos pode ser apenas uma parte da estratégia multiprofissional que compreende ação nas angústias físicas, psicológicas, sociais e espirituais do paciente (COSTA *et al.*, 2007).

Muitos pacientes com câncer podem desenvolver dor em algum momento durante o desenvolvimento da doença, sendo mais comum nos estágios avançados, diminuindo significativamente a qualidade de vida (PAES e SERAFINI, 2010). Cerca de 60-90% dos pacientes com câncer avançado sentem diferentes níveis de dor, dos quais, aproximadamente, 30% sentem dor intensa (ZHU *et al.*, 2015).

O tratamento da dor não deve ser visto somente após ter esgotado as possibilidades do tratamento oncológico, mas sim iniciar o mais cedo possível, ainda no diagnóstico, quando a dor é um sintoma frequente apresentado pelo paciente (RAPHAEL *et al.*, 2010).

A dor óssea, devido a metástase óssea ou a invasão de tecidos ao redor do osso, constitui o tipo de dor mais comum entre todos os pacientes com câncer (PAES e SERAFINI, 2010; ZHU *et al.*, 2015) e representa o principal sintoma de metástase óssea (MEOHAS *et al.*, 2005), sendo também uma das razões mais frequentes de incapacidade e sofrimento para pacientes com câncer em progressão (ISHIHARA, 2015).

Uma das características da dor óssea metastática é o fato de não ser apenas intolerável e grave, mais também progressiva em muitos pacientes, além de comprometer gravemente a qualidade de vida quando a discinesia ou fratura óssea se desenvolve. Além disso, as complicações por dor neuropática constantemente ocorrem no caso de metástase para as vértebras, e a hipercalemia pode se desenvolver no caso de metástases múltiplas (HARA, 2008). Alguns pacientes podem ter um único local de dor e com outras áreas de metástase óssea assintomáticas, enquanto outros a dor pode ser multifocal e muitas vezes de natureza flutuante entre uma região e outra (RAPHAEL *et al.*, 2010).

Diversas opções terapêuticas podem ser empregadas para o tratamento da dor, entre elas o uso de medicamentos, intervenções cirúrgicas e o uso de radiação ionizante, como, por exemplo, a radioterapia de feixe externo e o tratamento com radiofármacos (ISHIHARA, 2015). A terapia cirúrgica tem consideráveis limitações e a radioterapia é utilizada para fins paliativos, porém a reexposição a radiação na mesma região é contraindicada e o efeito sobre metástases múltiplas é limitado.

Portanto, a terapia medicamentosa é a primeira escolha de tratamento para o controle da dor por metástase óssea (HARA, 2008).

2.1.7 Farmacoterapia da dor

Em 1986 a Organização Mundial de Saúde (OMS) publicou um guia para o tratamento da dor oncológica, desenvolvendo a Escada Analgésica da OMS (Figura 2) (RANGEL e TELES, 2012). A escada analgésica é um método eficaz que guia o uso de medicamentos no tratamento da dor no câncer, podendo-se aliviar a dor em 80% dos casos (INCA, 2002).

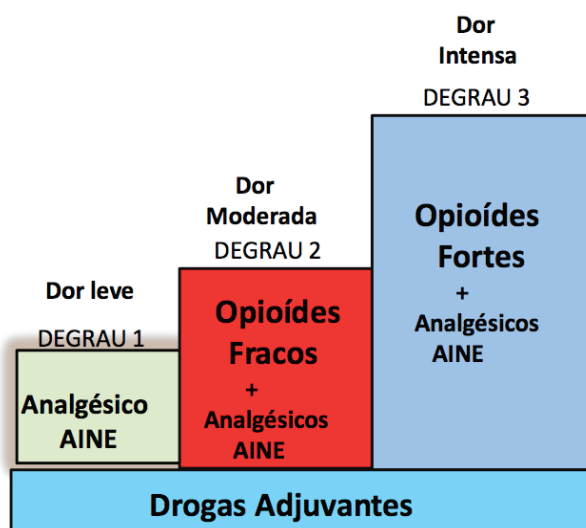


Figura 2. Escada Analgésica da OMS.

Fonte: RANGEL, O.; TELLES, C. Tratamento da dor oncológica em cuidados paliativos. Rev do Hosp Univ Antônio Pedro. ano.11, p.32-37. 2012.

Embora haja uma variedade de métodos de tratamento para a dor oncológica, o tratamento clínico ainda é focado na escada analgésica. De acordo com a intensidade da dor, os pacientes receberão analgésicos, anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) e/ou analgésicos opioides (ZHU *et al.*, 2015).

A avaliação de intensidade da dor pode ser realizada objetivamente através de instrumentos unidimensionais, como as escalas verbais (*Verbal Rating Scale*, ou VRS), numérica (*Numeric Rating Scale*, ou NRS) e analógica visual (*Visual Analogue Scale* ou VAS). São escalas claras e fáceis de usar possuindo correlação entre si (FUCHS e WANNMACHER, 2010).

As escalas de avaliação de intensidade da dor devem ser usadas como triagem para avaliação da dor. Os pacientes devem ser questionados sobre a intensidade da dor nas últimas 24 horas. A escala numérica (*Numeric Rating Scale*), consiste em uma escala de 0 a 10 pontos, onde 0 significa sem dor e 10 a pior dor imaginável, sendo categorizada em 1-3 dor leve, 4-6 dor moderada e 7-10 dor intensa (NCCN, 2018).

Apesar dos grandes avanços tecnológicos, a escala visual analógica (EVA), ainda é o melhor parâmetro de avaliação da intensidade da dor (BRASIL, 2010).

De acordo com o PCDT para Dor Crônica, o tratamento das dores nociceptivas e mista deve respeitar a proposta da escada analgésica da OMS (BRASIL, 2010).

O Consenso brasileiro sobre manejo da dor relacionada ao câncer, desenvolvida pela Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica, corrobora com as orientações do PCDT ao orientar o uso de analgésicos de acordo com a escada analgésica da OMS (WIERMANN *et al.*, 2014).

Conforme a escada analgésica da OMS (Figura 2), no primeiro degrau, que corresponde à dor leve (1-3), recomenda-se o uso de analgésicos e anti-inflamatórios associados a drogas adjuvantes. O segundo degrau, que corresponde à dor moderada (4-6), é recomendado a associação de opioides fracos junto aos fármacos utilizados no primeiro degrau. No terceiro degrau, que corresponde à dor intensa (7-10), recomenda-se a troca do opioide fraco por um opioide fortes, acompanhado dos fármacos utilizados no primeiro degrau (BRASIL, 2010; INCA, 2002).

A mudança de um degrau para o outro geralmente é devido a analgesia inadequada, ocasionada pelo aumento da dor. O tratamento será considerado adequado quando houver conformidade entre o nível de dor relatado pelo paciente e a potência do analgésico prescrito (RABELO e BORELLA, 2013).

Apesar de a escada analgésica não ser um método perfeito, visto que apenas 70 a 90% dos pacientes se beneficiam da analgesia, ela continua sendo utilizada e recomendada pela maioria dos grupos envolvidos no acompanhamento e tratamento de pacientes com dor oncológica (COSTA *et al.*, 2007).

Segundo o Consenso brasileiro sobre manejo da dor relacionada ao câncer, em situações de dor moderada (4-6), normalmente são utilizados opioides fracos, como, por exemplo, codeína 30-60mg ou tramadol 50mg a cada 4 ou 6 horas.

Analgésicos adjuvantes, como anticonvulsivantes, antidepressivos e ansiolíticos, devem ser utilizados para proporcionar melhor alívio da dor, devido a seus diferentes mecanismos de ação. Já em situações de dor intensa (7-10), normalmente são utilizados opioides fortes. O Consenso orienta ainda quanto a reavaliação do paciente a cada 30 minutos, de acordo com os protocolos de titulação de dose de opioides. Se a dor for controlada de maneira satisfatória, realizar a reavaliação periódica do paciente com o objetivo de ajustar os medicamentos de acordo com o quadro álgico (WIERMANN *et al.*, 2014).

Os fármacos do primeiro degrau, que incluem o paracetamol e os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), apresentam dose máxima a ser utilizada, a partir da qual não é possível obter mais analgesia. Os opioides fracos, codeína e tramadol, também possuem uma dose máxima devido ao aumento de seus efeitos colaterais com doses elevadas. Se a dor do paciente não estiver controlada com o seu uso, não se deve mudar para outro fármaco desse grupo e sim passar para opioides fortes, que pertencem ao terceiro degrau da escada analgésica (COSTA *et al.*, 2007).

Os fármacos utilizados no terceiro degrau, opioides fortes como a morfina, metadona, oxicodona e fentanil, não possuem limite de dose, sendo considerada dose máxima aquela que consegue manter o equilíbrio entre a analgesia e os efeitos colaterais (RANGEL e TELES, 2013). A morfina é um opioide de eficácia reconhecida no tratamento das dores oncológicas. A segurança e a experiência do seu uso ao longo de décadas fazem com que seja o fármaco mais representativo da classe dos opioides (BRASIL, 2010).

O uso de opioides é a principal terapia analgésica para todos os tipos de dores de câncer. A rotação de opioides é recomendada tanto para melhorar a analgesia quanto para minimizar os efeitos adversos, sendo recomendada uma criteriosa titulação de dose. A tolerância clínica a opioides é complexa e é definida, segundo Raphael e colaboradores como “efeito reduzido para a dose equivalente ou a necessidade de aumento de dose para alcançar o mesmo efeito”. Pode ocorrer tolerância a alguns efeitos adversos, como náuseas, vômitos, depressão respiratória e sedação, mas a outros, a tolerância não ocorre, como a constipação e a contração da pupila (RAPHAEL *et al.*, 2010).

Os efeitos analgésicos dos opioides ocorrem principalmente pela ativação de receptores acoplados à proteína G nos neurônios que abrem canais de potássio

para hiperpolarizar suas membranas. Os opioides diferem em termos de afinidade para se ligar aos receptores, farmacocinética e suas propriedades físico-químicas. Isso significa que certos opioides terão vantagens em relação a outros devido a diferentes efeitos colaterais, rotas de administração, desenvolvimento de tolerância e propensão à imunomodulação (RAPHAEL *et al.*, 2010).

Além do uso de analgésicos opioides e não opioides é comum o uso de fármacos adjuvantes, que são utilizados para tratar os sintomas que acompanham as síndromes dolorosas ou as reações adversas dos analgésicos empregados. Essas drogas pertencem a diferentes classes farmacológicas que, quando associados aos analgésicos, possuem ação específica ou potencializam o controle de determinado tipo de dor (BARBOSA *et al.*, 2008). Esses fármacos adjuvantes podem ser utilizados em qualquer degrau da escada analgésica da OMS e não apresentam efeito analgésico eficaz quando são utilizadas isoladamente. Toda via, quando em combinação com outros analgésicos, pode reduzir a dose dos opioides utilizados, além de possuírem importante papel no tratamento da dor neuropática, uma dor de difícil controle mesmo com uso de opioides. Como exemplo de fármacos adjuvantes temos os antidepressivos, anticonvulsivantes, corticosteroides, bisfosfonatos, anestésicos locais, entre outros (COSTA *et al.*, 2007).

2.2 METODOLOGIA

Estudo de coorte, retrospectivo realizado com os pacientes que fizeram cintilografia óssea no período de janeiro a dezembro de 2016 no Instituto Nacional de Câncer (INCA), na cidade do Rio de Janeiro.

2.2.1 Seleção da amostra

No Instituto Nacional de Câncer, a cintilografia óssea pode ser realizada em dois momentos. O primeiro deles é o estadiamento, quando se deseja avaliar o grau de disseminação do câncer no momento do diagnóstico. O segundo momento é no reestadiamento, quando se realiza novos exames para avaliar a recorrência do câncer. Na instituição, a cintilografia óssea é um dos exames realizados durante o estadiamento dos tipos de câncer que são, conhecidamente, mais prevalentes no desenvolvimento de metástase óssea, como o câncer de mama e de próstata. No reestadiamento, a cintilografia óssea é também realizada nas ocasiões em que há relato de dor óssea, devido esse ser o principal sintoma de metástase óssea, ou quando há aumento de marcadores tumorais no sangue, sem a evidência de doença em outros exames de imagem.

A identificação inicial dos pacientes que realizaram cintilografia óssea no período analisado foi feita através de consulta à planilha de realização de exame preenchida pelo serviço de Radiofarmácia, na Medicina Nuclear do INCA. Nessa planilha constam todos os pacientes que receberam o radiofármaco para a realização do exame, seu número de matrícula, peso, altura, atividade prescrita e administrada e hora da dispensação.

A partir dos dados de identificação dos pacientes, foi realizada busca ativa em prontuário eletrônico pelos laudos de cintilografia óssea. Os pacientes diagnosticados com metástase óssea foram então incluídos no estudo.

2.2.2 Critérios de exclusão

- Pacientes não encontrados no prontuário eletrônico, por motivos de erro de captação de dados durante a realização do exame;
- Pacientes que não possuíam o laudo com resultado da cintilografia óssea em seu prontuário;

- Pacientes não matriculados na instituição;
- Menores de 15 anos de idade.

Após análise de todos os laudos foram ainda excluídas as cintilografias ósseas duplicadas realizadas pelo mesmo paciente. Isso se justifica devido alguns pacientes realizaram mais de uma cintilografia óssea no período estudado, podendo corresponder a reestadiamento, sendo selecionada para análise somente a última cintilografia realizada no período do estudo.

2.2.3 Análise dos dados

Os pacientes com resultado positivo para metástases ósseas tiveram seus dados sociodemográficos e clínicos coletados, tais como data da cintilografia, sexo, idade, tipo histológico do tumor e data do óbito (se aplicável).

A prescrição ambulatorial de analgésicos antes e após o diagnóstico de metástase óssea dos tumores mais prevalentes foi avaliada. Foi considerada como prescrição pré-cintilografia a última prescrição ambulatorial de analgésicos com antecedência de até 90 dias da data de realização da cintilografia óssea. Foi considerada como prescrição pós-cintilografia a primeira prescrição ambulatorial de analgésicos após a data de realização da cintilografia óssea no prazo máximo de 90 dias após sua realização. O prazo de 90 dias foi usado como corte devido essa ser a validade máxima da prescrição ambulatorial na instituição.

Analisou-se o analgésico, classe e dose prescrita para cada paciente. A analgesia pós-cintilografia foi então comparada à analgesia pré-cintilografia.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do INCA, sob o parecer 1.609.918.

2.2.4 Análise estatística

Após coleta, os dados foram transcritos para planilha digital e processados em planilhas de EXCEL® (Microsoft). Foram realizadas medidas de tendência central e produzidos gráficos e tabelas de frequências absolutas e relativas das variáveis estudadas.

2.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram realizadas 2587 cintilografias ósseas (CO) no período de 1º de janeiro a 31 de dezembro de 2016, observando-se resultado positivo para metástase óssea em 800 cintilografias.

De acordo com os critérios de exclusão, foram excluídos da análise os pacientes que não foram encontrados no prontuário eletrônico, assim como aqueles que não possuíam o laudo da CO no prontuário. Foram excluídas ainda 82 COs por representarem cintilografias duplicadas de pacientes que realizaram mais de uma cintilografia no decorrer do ano, considerando-se para análise somente o resultado da última CO realizada no período do estudo. Também foram excluídos os pacientes menores de 15 anos, visto que nesses pacientes as cintilografias ósseas normalmente são realizadas para avaliação de tumor ósseo primário, além dos pacientes que não estavam matriculados na instituição. Após as exclusões obteve-se uma amostra de 701 pacientes (Figura 3).

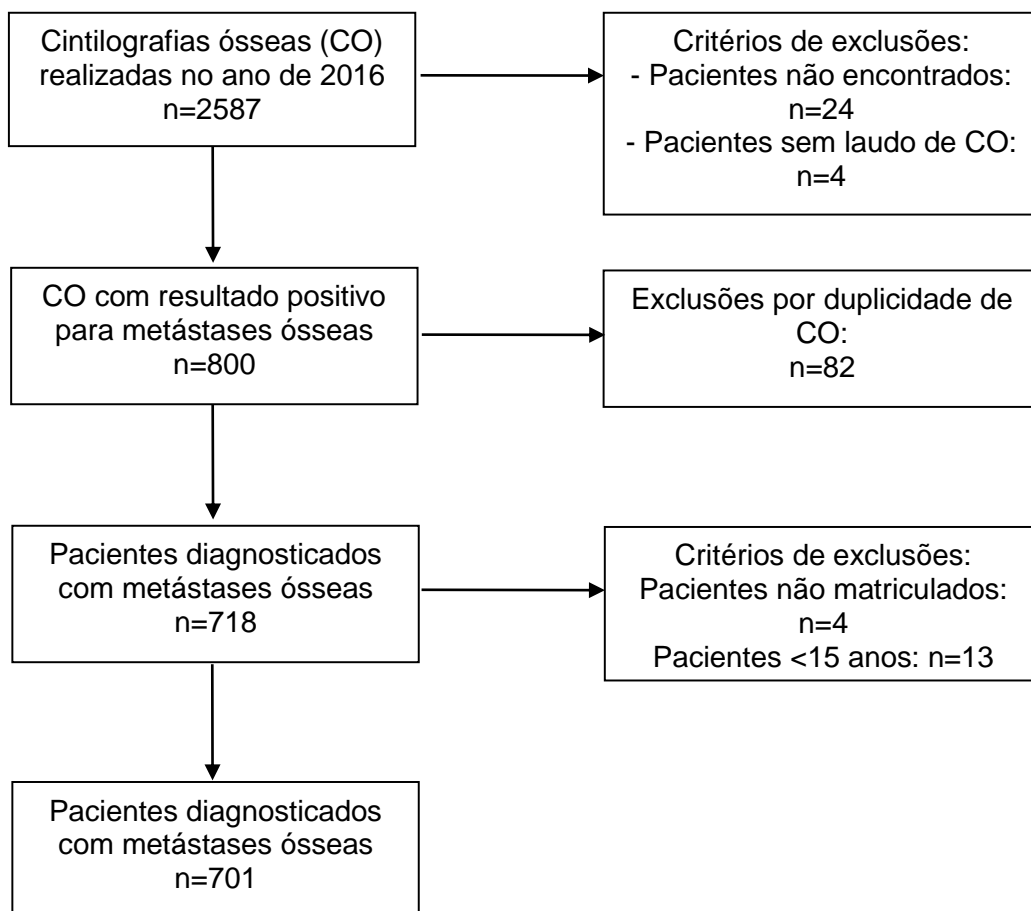


Figura 3. Fluxograma das etapas de análise deste trabalho.

Os tipos de câncer mais prevalentes foram mama e próstata, representando 87,9% dos pacientes (n=616) diagnosticados com metástase óssea no período estudado. Esses dois tipos de tumor são os mais comuns a desenvolverem metástases ósseas, representando mais de 80% dos casos (COSTA e MAJOR, 2009; PAES e SERAFINI, 2010; SELVAGGI e SCAGLIOTTI, 2005). Os outros 9,9% são representados por mais de 10 sítios tumorais diferentes (Tabela 1).

Tabela 1. Prevalência de sítios tumorais diagnosticados com metástase óssea por cintilografia óssea no INCA no ano de 2016 (n=701).

Localização Primária Tumor	Casos			
	Homem	Mulher	Ambos os sexos	%
Mama	5	498	503	71,75
Próstata	113	-	113	16,12
Pulmão	8	13	21	3,00
Osteossarcoma	4	4	8	1,14
Laringe	6	1	7	1,00
Tireoide	2	5	7	1,00
Sarcomas	4	2	6	0,86
Cólon e reto	1	3	4	0,57
Colo do útero	-	4	4	0,57
Endométrio	-	4	4	0,57
Fígado	2	2	4	0,57
Outras Localizações	12	8	20	2,85
Total de neoplasias	157	544	701	100,0

Por se tratarem dos tipos mais frequentemente acometidos por metástase óssea, os pacientes com câncer de mama e próstata foram selecionados para análise da terapia medicamentosa utilizada para controle da dor, pois, segundo Araújo e colaboradores (2013), a dor é o sintoma mais frequente, ocorrendo em até 95% desses pacientes. Esses dados justificam o levantamento sobre o uso de opioides e fármacos adjuvantes para o tratamento da dor realizados neste estudo.

Na amostra de 616 pacientes selecionados para análise da terapia analgésica medicamentosa, 81,66% (n=503) tinham câncer de mama e 18,34% (n=113) tinham câncer de próstata. O sexo feminino foi o mais prevalente, representando 80,84% dos pacientes (n=498), diretamente relacionado a maior prevalência de pacientes diagnosticados com câncer de mama. Observou-se uma frequência de 45,9% de

pacientes (n= 283) com idade igual ou superior a 65 anos e 12,3% dos pacientes (n=76) foram a óbito em até 90 dias após a realização da cintilografia óssea (Tabela 2).

Tabela 2. Perfil sociodemográfico dos pacientes com câncer de mama e próstata diagnosticados com metástase óssea por cintilografia óssea no INCA no ano de 2016 (n=601).

Variável	n	%
Sexo		
Feminino	498	80,84
Masculino	118	19,16
Idade		
<65 anos	333	54,06
≥65 anos	283	45,94
Localização do Tumor		
Mama	503	81,66
Próstata	113	18,34
Óbito		
Não	540	87,66
Sim	76	12,34

Quanto à distribuição da prescrição de analgésicos, 160 pacientes (25,97%) não possuíam prescrição médica para o uso de analgésicos nem antes nem após a realização da cintilografia óssea. Já 74 pacientes (12,01%) possuíam prescrição de analgésicos somente antes da CO, não sendo observada nenhuma nova prescrição por até 90 dias após o resultado do exame. E 83 pacientes (13,47%) passaram a ter prescrição de analgésicos somente após a realização da CO, em um prazo de até 90 dias, mostrando que somente após o diagnóstico ou confirmação de metástase óssea esses pacientes receberam a prescrição de analgesia medicamentosa (Tabela 3).

Tabela 3. Distribuição de prescrição de analgésicos entre os pacientes com câncer de mama e próstata diagnosticados com metástases óssea por cintilografia óssea em 2016 no INCA.

Prescrição de analgésicos	n	%	óbitos	%
Sem prescrição	160	25,97	19	11,88
Somente pré-CO*	74	12,01	10	13,51
Somente pós-CO**	83	13,47	10	12,05
Pré e pós-CO	299	48,54	37	12,37
Total	616	100,0	76	12,34

*Pré-CO: Prescrição realizada antes da cintilografia óssea.

**Pós-CO: Prescrição realizada após a cintilografia óssea.

Alguns pacientes podem ter um único local de dor e com outras áreas de metástase óssea assintomáticas, enquanto outros a dor pode ser multifocal e muitas vezes de natureza flutuante entre uma região e outra (RAPHAEL *et al.*, 2010). Neste estudo, 25,97% dos pacientes (n=160) não utilizavam nenhum esquema de analgesia medicamentosa para controle da dor, nem antes nem após a CO. Esses dados podem corresponder a casos de pacientes com metástase óssea assintomática, onde há ausência de dor, ou o paciente está em uso de outras modalidades terapêuticas para o controle da dor. É possível observar que, desses 160 pacientes, 19 (11,88%) foram a óbito no período de até 90 dias após a realização da cintilografia óssea, sugerindo que esses pacientes evoluíram para esse desfecho antes do estabelecimento da terapia analgésica.

Barbosa e colaboradores (2008) avaliaram o tratamento analgésico adjuvante como farmacoterapia paliativa de todos os pacientes oncológicos de um centro de cancerologia da Paraíba e observaram que, aproximadamente, 23% dos pacientes avaliados não relataram dor, dados semelhantes aos encontrados por este estudo.

O presente estudo mostrou ainda que 12,01% dos pacientes (n=74) possuíam prescrição de analgésicos somente antes de realizar a CO, não possuindo prescrição de terapia medicamentosa para o controle da dor após o diagnóstico de metástase óssea. Sabe-se que 13,51% desses pacientes (n=10) foram a óbito no período de 90 dias após a realização da cintilografia óssea, sugerindo ser um dos motivos pelo qual esses pacientes não tenham continuado com prescrição de analgésicos. O restante dessa população (86,49%) pode ter migrado para outras

terapias para o controle da dor, que não o uso de analgésicos, tais como as intervenções cirúrgicas e o uso de radiação ionizante, como, por exemplo, a radioterapia de feixe externo e o tratamento com radiofármacos (ISHIHARA, 2015).

Observou-se ainda uma frequência de 83 pacientes (13,47%) que possuíam prescrição de analgésicos somente após a realização da CO. A prescrição de analgésicos para esse grupo de pacientes ocorreu somente após o diagnóstico da metástase óssea. Esse dado sugere que o diagnóstico ou confirmação de metástase óssea pode ter confirmado a dor, que por ventura, o paciente possa ter relatado ao seu médico, justificando a prescrição de terapia analgésica para controle da dor.

Aproximadamente metade da população desse estudo (48,54%) possuía prescrição de analgésicos antes e após a realização da cintilografia óssea. Esse dado revela que esses pacientes já estavam em uso de terapia medicamentosa para dor antes do diagnóstico de metástase óssea.

Foram avaliados os analgésicos prescritos e a compatibilidade dos esquemas analgésicos de acordo com o preconizado pela OMS através da escada analgésica.

Na tabela 4 apresenta-se uma análise individual dos analgésicos prescritos para os pacientes que possuíam prescrição de analgésicos somente antes da CO e somente após a CO. As prescrições com base no uso de AINEs e opioides fracos foram mais prevalentes para os dois grupos analisados.

Tabela 4. Analgésicos prescritos para pacientes com câncer de mama e próstata, diagnosticados com metástases ósseas por cintilografia óssea no INCA e que apresentavam prescrição de analgésicos somente antes e somente após a cintilografia óssea.

Prescrição de analgésico/ Tipo de analgésico	Somente Pré-CO (n=74)		Somente Pós-CO (n=83)	
	n	%	n	%
AINEs	53	71,62	58	69,88
Dipirona	46	62,16	54	65,06
Paracetamol	6	8,11	3	3,61
Tenoxicam	1	1,35	1	1,20
Diclofenaco	0	0,00	0	0,00
Adjuvantes	20	27,03	15	18,07
Gabapentina	14	18,92	13	15,66
Amitriptilina	5	6,76	1	1,20
Pregabalina	1	1,35	1	1,20
Venlafaxina	0	0,00	0	0,00
Opioide fraco	39	52,70	39	52,70
Tramadol	20	27,03	23	27,71
Codeína	19	25,68	16	19,27
Opioide forte	10	13,51	4	4,82
Morfina	8	10,81	3	3,61
Fentanil	0	0,00	0	0,00
Metadona	0	0,00	0	0,00
Oxicodona	2	2,70	1	1,20

A análise dos esquemas analgésicos dos pacientes com prescrição somente antes da CO corrobora com a análise individual dos analgésicos, em que há maior prevalência de AINEs e opioides fracos. Os esquemas mais prescritos foram AINES prescritos isoladamente, opioides fracos isoladamente e opioides fracos associados a AINEs (Figura 4).

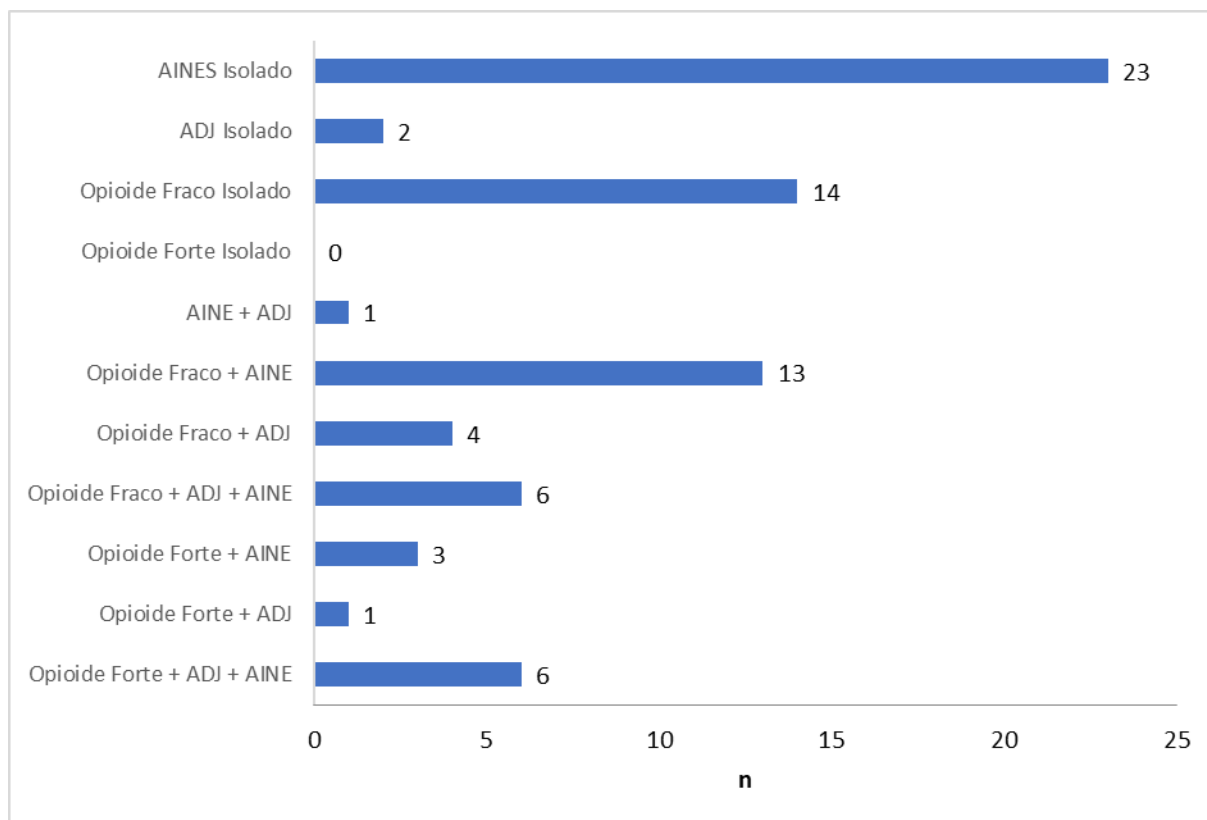


Figura 4. Esquemas analgésicos prescritos para pacientes com câncer de mama e próstata diagnosticados com metástases ósseas por cintilografia óssea e que fizeram analgesia somente antes da cintilografia óssea (n=74).

De acordo com a escada analgésica da OMS, a prescrição de AINEs deve ser realizada no primeiro degrau, em que se utiliza analgésicos não opioides para controle de dor leve, enquanto a prescrição de opioides fracos é realizada no segundo degrau e deve ser realizada para pacientes com dor moderada. Pode-se adicionar drogas adjuvantes e analgésicos em todos os degraus da escada analgésica (BRASIL, 2010; INCA, 2002). Sugere-se então, comparando-se os esquemas analgésicos com a escada da OMS, que os pacientes que possuíam prescrição somente antes da cintilografia possuíam dor de intensidade fraca e moderada.

A análise dos esquemas analgésicos dos pacientes que passaram a ter prescrição de analgésicos somente após a cintilografia óssea é apresentada na Figura 5. Observa-se padrão semelhante ao esquema analgésico feito pelos pacientes com prescrição somente antes da cintilografia, com maior prevalência de AINEs isolados, seguido de opioides fracos isolados e opioides fracos associados a AINEs. Esse resultado sugere que esses pacientes também possuíam dor de fraca e

moderada intensidade, quando se compara o perfil dos esquemas analgésicos prescritos com a escada analgésica da OMS. Esses pacientes somente começaram a utilizar terapia medicamentosa para o controle da dor após diagnóstico de metástase óssea, o que cabe dizer que, nesses casos, a terapia pode estar diretamente relacionada à dor óssea e à confirmação da metástase óssea.

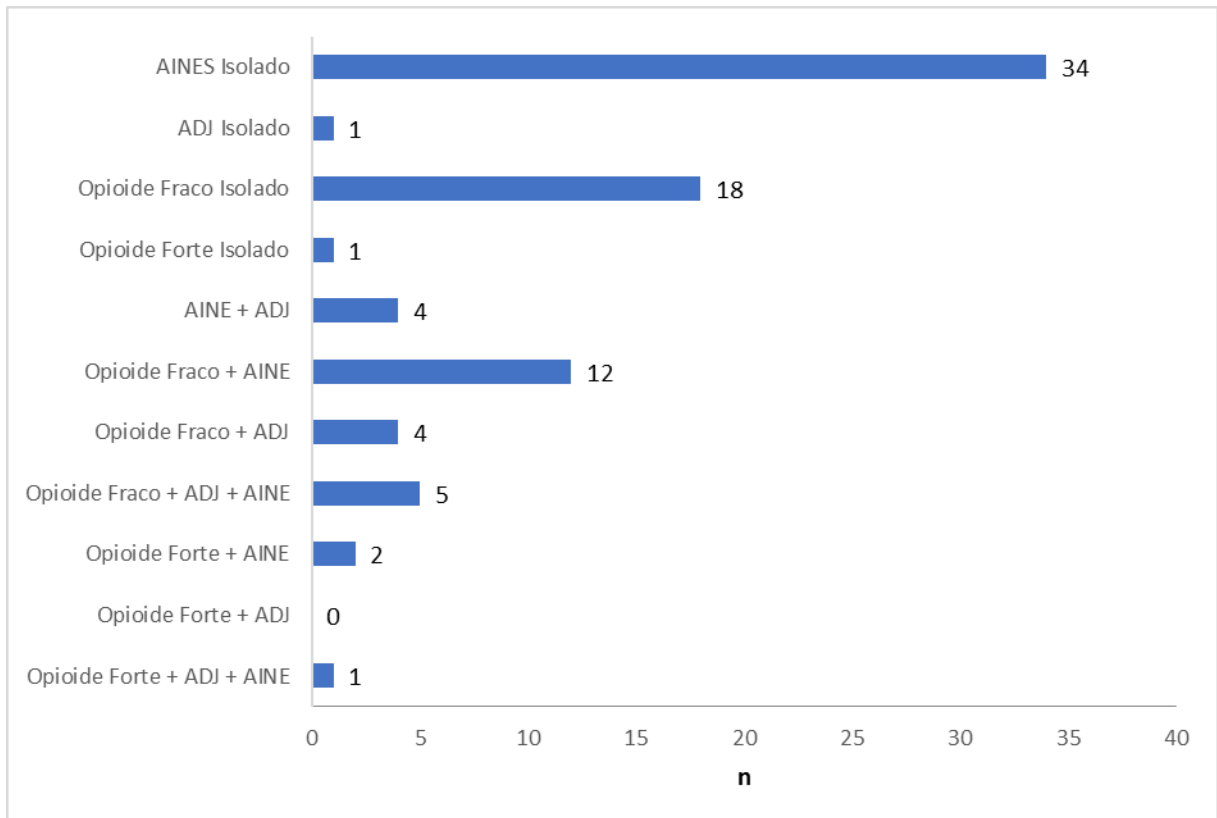


Figura 5. Esquemas analgésicos prescritos para os pacientes com câncer de mama e próstata diagnosticados com metástases ósseas por cintilografia óssea e que fizeram analgesia somente após a cintilografia óssea (n=83).

Considerando-se somente os pacientes que possuíam prescrição antes e após a cintilografia, é possível observar aumento de prescrições com analgésicos adjuvantes, assim como de opioides fracos. Também é possível observar uma discreta diminuição de prescrições de opioides fortes, tanto quanto a diminuição no uso de AINEs (Tabela 5).

Tabela 5. Analgésicos prescritos para pacientes com câncer de mama e próstata, diagnosticados com metástases ósseas por cintilografia óssea no INCA e que utilizavam analgésicos antes e após a cintilografia óssea (n=299).

Prescrição de analgésico/ Tipo de analgésico	Pré-CO		Pós-CO	
	n	%	n	%
AINEs	249	83,28	229	76,59
Dipirona	235	78,60	213	71,24
Paracetamol	8	2,68	12	4,01
Tenoxicam	5	1,67	3	1,00
Diclofenaco	1	0,33	1	0,33
Adjuvantes	87	29,10	98	32,78
Gabapentina	65	21,74	74	24,75
Amitriptilina	18	6,02	16	5,35
Pregabalina	3	1,00	7	2,34
Venlafaxina	1	0,33	1	0,33
Opioide fraco	147	49,16	153	51,17
Tramadol	80	26,76	85	28,43
Codeína	67	22,40	68	22,74
Opioide forte	71	23,75	65	21,74
Morfina	57	19,06	55	18,39
Fentanil	3	1,00	1	0,33
Metadona	2	0,67	2	0,67
Oxicodona	9	3,01	7	2,34

Na análise comparativa dos esquemas analgésicos para os pacientes que possuíam prescrições pré e pós CO, observou-se diminuição na quantidade de AINEs prescritos, o que corrobora com a análise isolada apresentada na tabela 4. Houve diminuição na frequência de prescrição de AINEs isolados, bem como associados a opioides fracos, a opioides fortes e na combinação de opioide forte com adjuvantes. A frequência de prescrições com o esquema de opioides fracos isolados e opioides fracos associados a AINEs e drogas adjuvantes aumentou após a CO, em concordância também com os dados da tabela 4. Também é possível observar que a prescrição de opioides fortes isolados aumentou após a CO. De um modo geral, observou-se aumento no uso de opioides (Figura 6).

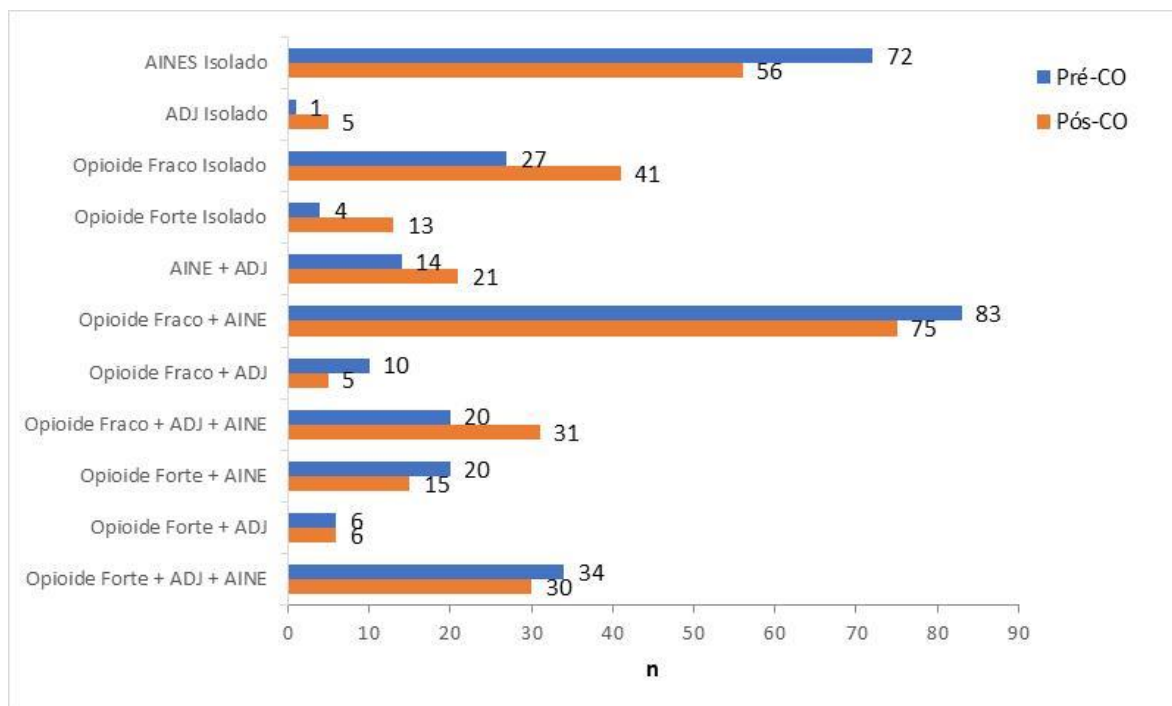


Figura 6. Esquema analgésico prescritos para os pacientes com câncer de mama e próstata, diagnosticados com metástases ósseas por cintilografia óssea no INCA e que possuíam prescrição de analgésicos antes e após a realização de cintilografia óssea.

Avaliando-se os esquemas analgésicos dos pacientes que fizeram analgesia pré e pós CO e de acordo com a escada analgésica da OMS, em relação à dor de fraca intensidade, houve redução de prescrições de AINEs isolados e aumento na associação de AINEs e adjuvantes, sugerindo que houve necessidade de maior controle de dor. Em relação à dor moderada, observou-se aumento de prescrições com opioides fracos isolados e opioides fracos associados a AINEs e adjuvantes. E em relação a dor forte houve aumento de prescrições de opioides fortes isolados.

O tratamento com AINEs é um dos mais utilizados na prática clínica oncológica, podendo ser utilizado desde o diagnóstico até o cursar da doença, na intenção de fornecer maior conforto para o alívio dos sintomas, principalmente, a dor e inflamação (BARBOSA *et al.*, 2008).

Os opioides são o principal tratamento para o controle da dor, entretanto, as consequências de tolerância, dependência, hiperalgesia e constipação devem ser reconhecidas. No entanto, são conhecidos universalmente como o principal tratamento para o controle da dor oncológica (RANGEL e TELES, 2013).

O impacto negativo da dor óssea sobre a qualidade de vida e sobrevida dos pacientes requer atuação de equipe multidisciplinar no seu complexo manejo. Sabe-

se que a dor óssea compromete as atividades diárias, locomoção, relações pessoais, humor e sono dos pacientes oncológicos. A identificação precoce de um sítio metastático ósseo permite ao clínico a identificação e confirmação da origem da dor, bem como seu maior controle, e, para ter sucesso, a terapia deve ser individualizada (MOOS *et al.*, 2017).

Neste trabalho, 25,97% dos pacientes diagnosticados com metástase óssea não possuíam nenhuma prescrição ambulatorial de terapia medicamentosa para o controle da dor no momento do diagnóstico, sugerindo que esses pacientes não tinham dor, ou estavam tratando a dor utilizando outros métodos, ou ainda, apresentavam dor não tratada. A dor, muitas vezes, é percebida por médicos, pacientes e familiares como um sintoma inerente à história natural da doença, sendo muitas vezes deixada em segundo plano. Esse pode ser o porquê de os medicamentos opioides normalmente serem utilizados em subdose, não sendo suficiente para controle adequado da dor, ou ainda, serem tardiamente iniciados, quando o status de desempenho do paciente já se mostra comprometido (WIERMANN *et al.*, 2014).

Caprara e Rodrigues (2004) relatam que as novas e sofisticadas técnicas assumiram um papel importante no diagnóstico em detrimento da relação pessoal entre o médico e o paciente. A tecnologia foi se incorporando no exercício da profissão, deixando-se de lado o aspecto subjetivo da relação. Desta forma, a cintilografia óssea pode ser utilizada como uma ferramenta para auxílio no manejo da dor ao diagnosticar metástases ósseas, à medida que a relação médico-paciente fica fragilizada diante dos avanços tecnológicos e a dimensão psicológica, social e cultural do paciente é subestimado.

Uma pesquisa sobre a relação médico-paciente em um Programa de Saúde da Família no Estado do Ceará, realizada no período de 1999 a 2001, mostrou que 39,1% dos médicos não explicam de forma clara e compreensiva o problema do paciente, bem como em 58% das consultas o médico não verifica o grau de entendimento do paciente sobre o diagnóstico dado, em 53% das consultas os médicos não verificam a compreensão do paciente sobre as indicações terapêuticas e em 91,4% das consultas os médicos não exploram os medos e ansiedades dos pacientes (CAPRARA e RODRIGUES, 2004). Esses dados mostram as fragilidades existentes na relação médico-paciente, indicando que esse, também, pode ser um dos fatores pelo qual a terapia medicamentosa não foi instalada antes do

diagnóstico de metástase óssea (teoria essa sendo válida somente nos casos em que esses pacientes tivessem relatado dor antes do diagnóstico), mostrando que o seu diagnóstico pode ter peso sobre a terapia, visto que é sabido que metástases ósseas são causadoras de dor.

Esse estudo teve algumas limitações, entre elas a coleta de dados sobre o óbito do paciente, visto que muitas vezes a data do óbito não consta no prontuário eletrônico, pois muitas das vezes o óbito só é inserido no prontuário se o mesmo tiver sido constatado dentro da unidade, o que impossibilita a coleta em casos de óbito em domicílio, ou compromete a confiabilidade dessa informação.

Outro fator limitante foi a análise das cintilografias ósseas, visto que não foi objetivo deste trabalho avaliar se os pacientes estavam sendo diagnosticados com metástase óssea no momento do estadiamento inicial da doença ou no seu reestadiamento, impossibilitando saber se os pacientes que já estavam em uso de terapia medicamentosa para controle da dor já haviam sido diagnosticados com metástase óssea e realizou uma nova CO no período do estudo somente para reestadiamento da doença.

Não podemos afirmar se a terapia medicamentosa utilizada para controle da dor está relacionada à dor óssea metastática ou se está associada a outros tipos de dores provenientes ou não da doença. Utilizamos o período de corte de 90 dias antes e após a realização da cintilografia óssea na intenção de tentar filtrar os casos em que essa dor poderia estar relacionada à dor óssea metastática, no entanto, essa limitação não pode ser completamente esclarecida.

E por fim, o fato da análise das prescrições ambulatoriais terem sido realizadas retrospectivamente impossibilitou a atuação do farmacêutico para evitar erros de prescrição e associações que não estão de acordo com as diretrizes para o tratamento da dor, além de não ser possível avaliar a adequação da terapia medicamentosa à intensidade da dor do paciente.

3 CONCLUSÃO

Um total de 701 pacientes foram diagnosticados com metástases ósseas utilizando a cintilografia óssea no INCA em 2016, sendo 71,75% desses pacientes com câncer de mama e 16,12% pacientes com câncer de próstata. Entre os pacientes com esses dois tipos de câncer, 12,01% apresentavam prescrição de analgésicos apenas antes da cintilografia óssea, 13,47% apenas após a cintilografia óssea e 48,54% tinham analgesia prescrita pré e pós cintilografia óssea. Houve maior prevalência de AINEs e opioides fracos entre os analgésicos prescritos para pacientes que receberam analgésicos apenas pós-cintilografia e aumento de prescrições com analgésicos adjuvantes, assim como de opioides fracos, para os pacientes que possuíam prescrição antes e após a cintilografia. O diagnóstico ou confirmação de metástases ósseas por cintilografia óssea pode, portanto, ser utilizado como uma ferramenta no manejo da terapia medicamentosa da dor em pacientes com câncer de mama e próstata diagnosticados com metástase óssea.

REFERÊNCIAS

- ARAUJO, J. L. V. *et al.* Manejo das neoplasias metastáticas da coluna vertebral – uma atualização. **Rev. Col. Bras. Cir.** n.40, v.6, p.508-514. 2013.
- BARBOSA, J. A. A. *et al.* Farmacoterapia adjuvante no tratamento da dor oncológica. **Rev Bras de Pesquisa em Saúde.** v.21, n.2, p.112-120. 2008.
- BHATNAGAR, A. *et al.* Differentiation of malignant and degenerative bone lesions using dexamethasone interventional 3- and 24-hour bone scintigraphy. **Eur J Nucl Med,** v.21, n 7, p.609-614. 1994.
- BOMBARDIERI, E. *et al.* **Bone scintigraphy procedures guidelines for tumor imaging.** European Association of Nuclear Medicine. 2003.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC Nº 64, de 18 de dezembro de 2009, Estabelecendo os requisitos mínimos para o registro de radiofármacos no país, visando garantir a qualidade, segurança e eficácia destes medicamentos. **Diário Oficial da União,** Brasília, DF, 23 de dezembro de 2009, Seção 1. p.81-84.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas: Dor Crônica.** Brasília, DF, 2010. 26 p.
- BROOKS, M. E. The skeletal system. In: SHARP, P. F.; GEMMELL, H. G., *et al* (Ed.). **Practical Nuclear Medicine.** 3ª. Londres: Springer-Verlag, 2005. cap. 8, p.143-162.
- CAPRARA, A.; RODRIGUES, J. A relação assimétrica médico-paciente: repensando o vínculo terapêutico. **Ciência & Saúde Coletiva.** v.9, n.1, p.139-146. 2004.
- CATHOMAS, R. *et al.* Management of bone metastases in patients with castration-resistant prostate cancer. **Urologia Internationalis.** v.92, p.377-386. 2014.
- CLEZARDIN, P. Therapeutic targets for bone metastases in breast cancer. **Breast Cancer Research.** v.13, n.207. p.1-9. 2011.
- COSTA, A. C. *et. al.* Dor oncológica. **Rev. Port. Penumol.** v.XIII. n.6, p.855-867. 2007.
- COSTA, L.; MAJOR, P. P. Effect of bisphosphonates on pain and quality of life in patients with bone metastases. **Nature Clinical Practice Oncology.** v.6, n.3, p.163–174. 2009.
- DONOHUE, K. J. *et al.* **Society of Nuclear Medicine procedure guideline for bone scintigraphy.** EUA: Society of Nuclear Medicine. 2003.
- EL-ALMM, J.; ARAGON-CHING, J. B. Targeting bone metastases in metastatic castration-resistant prostate cancer. **Clinical Medicine Insights: Oncology.** v.10, n.S1. 2016.

FIZAZI, K. *et al.* Bone-related parameters are the main prognostic factors for overall survival in men with bone metastases from castration-resistant prostate cancer. **European Association of Urology**. v.68, p.42-50. 2015.

FUCHS, F. D., WANNMACHER, L. **Farmacologia clínica: Fundamentos da Terapêutica Racional**. 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.

GRUBER, R. Reader's digest of the pathophysiology of bone metastases. **Wien Med Wochenschr**. n.162, p.370-373. 2012.

GUERRA, M. R. *et al.* Sobrevivência de cinco anos e fatores prognósticos em coorte de pacientes com câncer de mama assistidas em Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil. **Cad. Saúde Pública**. v.25, n.11, p.2455-2466. 2009.

HARA, S. Opioids for metastatic bone pain. **Oncology**. v.74, suppl. 1, p.52-54. 2008.

HUSSEIN, O.; KOMAROVA, S. V. Breast cancer at bone metastatic sites: recent discoveries and treatment targets. **J. Cell Commun. Signal**. v.85, p.85-89. 2011.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (BRASIL). **Manual de cuidados paliativos oncológicos**. Rio de Janeiro, 2002.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Rio de Janeiro: 2017a. Disponível em:

<<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/cancer/site/oquee>>. Acesso em: 16 dez. 2017.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Rio de Janeiro: 2017b. Disponível em:

<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/acoes_programas/site/home/nobrasil/programa_controle_cancer_mama>. Acesso em: 04 dez. 2017.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Estimativas 2018: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2018

ISHIHARA, B. F. A importância da terapia paliativa para dor por metástase óssea com uso de Samário-153-EDTMP. **Ensaios Cienc., Cienc. Biol. Agrar. Saúde**. v.19, n.4, p.141-146. 2015.

KOIZUMI, M. *et al.* Comparison between solitary and multiple skeletal metastatic lesions of breast cancer patients. **Annals of Oncology**. v.14, p.1234-1240. 2003.

LIU, T. *et al.* A meta-analysis of 18FDG-PET, MRI and bone scintigraphy for diagnosis of bone metastases in patients with breast cancer. **Skeletal Radiol**. v.40, n.5, p.523-531. 2011.

MACHEREY, S. *et al.* Bisphosphonates for advanced prostate cancer. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. 2017.

MEIRELLES, G. S. *et al.* Prognostic value of baseline [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography and 99m Tc-MDP bone scan in progressing metastatic prostate cancer. **Clin Cancer Res**, v.16, n.24, p.6093-6099. 2010.

MEOHAS, W. *et al.* Metástase óssea: revisão da literature. **Revista Brasileira de Cancerologia**. v.51, n.1, p. 43-47. 2005.

MERCADANTE, S. Malignant bone pain: pathophysiology and treatment. **Pain**. v.69, p.1-18. 1996.

MOSS, R. V. *et al.* Improving quality of life in patients with advanced cancer: targeting metastatic bone pain. **European Journal of Cancer**. n.71, p.80-94. 2017.

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (**NCCN Guidelines**) Adult Cancer Pain. Version 1.2018.

NEO, J. *et al.* Disability in activities of daily living among adults with cancer: a systematic review and meta-analysis. **Cancer Treatment Reviews**. v.61, p.94-106. 2017.

PAES, F. M.; SERAFINI, A. N. Systemic metabolic radiopharmaceutical therapy in the treatment of metastatic bone pain. **Seminars in Nuclear Medicine**. v.40, p.89-104. 2010.

PATRICIO, B. F. C. **Desenvolvimento de nanorradiofármacos de EDTMP para o tratamento da síndrome incurável da metástase óssea**. 2012. Dissertação (Mestrado em Ciências Biológicas/Biofísica) - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2012.

RABELO, M. L.; BORELLA, M. L. L. Role of the pharmacist on the pharmacotherapeutic follow-up for cancer pain control. **Rev Dor**. v.14, n.1, p.58-60. 2013.

RANGEL, O.; TELLES, C. Tratamento da dor oncológica em cuidados paliativos. **Rev do Hosp Univ Antônio Pedro**. ano.11, p.32-37. 2012.

RAPHAEL, J. *et al.* Cancer Pain: Part 1: Pathophysiology; Oncological, Pharmacological, and Psychological Treatments: A Perspective from the British Pain Society Endorsed by the UK Association of Palliative Medicine and the Royal College of General Practitioners. **Pain Medicine**. v.11, p.742-764. 2010.

ROODMAN, G. D. Mechanisms of bone metastasis. **The New England Journal of Medicine**. n.350, p.1655-1664. 2004.

RUCCI, N. *et al.* Molecular pathogenesis of bone metastases in breast cancer: Proven and emerging therapeutic targets. **World Journal of Clinical Oncology**. v.5, n.10, p.335-347. 2014.

SELVAGGI, G.; SCAGLIOTTI, G. V. Management of bone metastases in cancer: a review. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**. v.56, p.365-378. 2005.

Skeletal scintigraphy. In: THRALL, J. H.; ZIESSMAN, H. A. (Ed.). **Nuclear Medicine**. 3ª. EUA: Elsevier, 2006. cap. 6, p.113-158.

STAUSS, J. *et al.* Guideline for pediatric bone scanning with 99m Tc-labelled radiopharmaceuticals and 18F-fluoride. **Eur J Nucl Med Mol Imaging**. v.37, n.8, p.1621-1628. 2010.

WIERMANN, E. C. *et al.* Consenso Brasileiro sobre Manejo da Dor Relacionada ao Câncer. **Revista Brasileira de Oncologia Clínica**. v.10, n.38, p.132-143. 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. International Agency for Research on Cancer. **GLOBOCAN 2012**: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. Geneva, 2012. Disponível em: < <http://globocan.iarc.fr/>>

ZHU, X. C. *et al.* Advances in cancer pain from bone metastasis. **Drug Design, Development and Therapy**. v.9, p.4239-4245. 2015.