



# REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Anestesiologia  
[www.sba.com.br](http://www.sba.com.br)



## ARTIGO CIENTÍFICO

# Morfina como primeiro medicamento para tratamento da dor de câncer

Beatriz C. Nunes, João Batista dos Santos Garcia e Rioko Kimiko Sakata\*

Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Recebido em 19 de março de 2013; aceito em 10 de junho de 2013  
Disponível na Internet em 11 de novembro de 2013

### PALAVRAS-CHAVE

Dor oncológica;  
Analgésia;  
Morfina

### Resumo

**Justificativa e objetivos:** Os medicamentos usados segundo a recomendação da Organização Mundial de Saúde (OMS) não promovem alívio da dor de uma parcela dos pacientes com dor oncológica. O objetivo deste estudo foi avaliar o uso de morfina como primeiro medicamento para o tratamento da dor oncológica moderada, em pacientes com doença avançada e/ou metástases, como opção às recomendações da escada analgésica preconizada pela OMS.

**Método:** Sessenta pacientes sem terapia com opioide, com idade maior ou igual a 18 anos, foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos. Os pacientes do G1 receberam medicamentos segundo a escada analgésica e iniciaram o tratamento com não opioide no primeiro degrau, opioide fraco no segundo e opioide potente no terceiro; os do G2 receberam morfina como primeiro medicamento analgésico. Foram avaliadas a eficácia e a tolerabilidade do uso inicial de morfina, a cada duas semanas durante três meses.

**Resultados:** Os grupos foram semelhantes quanto aos dados demográficos. Não houve diferença significativa entre os grupos quanto à intensidade da dor, qualidade de vida, capacidade física, satisfação com o tratamento, necessidade de complementação e dose de morfina usada. No G1 houve maior incidência de náusea ( $p=0,0088$ ), sonolência ( $p=0,0005$ ), constipação ( $p=0,0071$ ) e tontura ( $p=0,0376$ ) na segunda consulta e para sonolência ( $p=0,05$ ) na terceira.

**Conclusões:** O uso de morfina como primeiro medicamento para tratamento da dor não promoveu melhor efeito analgésico do que a escada preconizada pela OMS e houve maior incidência de efeitos adversos.

© 2013 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

\* Autor para correspondência.  
E-mail: [riokoks.dcir@epm.br](mailto:riokoks.dcir@epm.br) (R.K. Sakata).

**KEYWORDS**

Cancer pain;  
Analgesia;  
Morphine

**Morphine as first medication for treatment of cancer pain****Abstract**

*Background and objectives:* The medications used according to the recommendation of the World Health Organization do not promote pain relief in a number of patients with cancer pain. The aim of this study was to evaluate the use of morphine as first medication for the treatment of moderate cancer pain in patients with advanced and/or metastatic disease, as an option to the recommendations of the World Health Organization analgesic ladder.

*Method:* Sixty patients without opioid therapy, with  $\geq 18$  years of age, were randomized into two groups. G1 patients received medication according to the analgesic ladder and started treatment with non-opioids in the first, weak opioids in the second, and strong opioids in the third step; G2 patients received morphine as first analgesic medication. The efficacy and tolerability of initial use of morphine were evaluated every two weeks for three months.

*Results:* The groups were similar with respect to demographic data. There was no significant difference between the groups regarding pain intensity, quality of life, physical capacity, satisfaction with treatment, need for complementation and dose of morphine. In G1 there was a higher incidence of nausea ( $p=0.0088$ ), drowsiness ( $p=0.0005$ ), constipation ( $p=0.0071$ ) and dizziness ( $p=0.0376$ ) in the second visit and drowsiness ( $p=0.05$ ) in the third.

*Conclusions:* The use of morphine as first medication for pain treatment did not promote better analgesic effect than the ladder recommended by World Health Organization, with higher incidence of adverse effects.

© 2013 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

**Introdução**

A prevalência do câncer tem aumentado, com projeção estimada para 2020 de 17 milhões de novos casos.<sup>1</sup> Significa que haverá aumento de indivíduos com dor causada pela doença e pelos tratamentos.<sup>2</sup>

A Organização Mundial de Saúde (OMS) elaborou a escada analgésica como diretriz para tratamento da dor oncológica e orientou o uso de anti-inflamatórios não esteroides (Aine) para dor leve no primeiro degrau, opioide fraco para dor moderada no segundo e opioide potente para dor intensa no terceiro degrau. Fármacos adjuvantes podem ser associados em todos os degraus.

Em um estudo retrospectivo de 1.229 pacientes com dor oncológica, o autor relata que a escada analgésica é eficaz em 71%.<sup>3</sup> Muitos pacientes não obtêm alívio adequado da dor.<sup>4,5</sup>

Fatores relacionados aos pacientes, às instituições de saúde e às políticas reguladoras sobre medicamentos contribuem para o subtratamento da dor.<sup>6,7</sup> Muitos pacientes com dor moderada a intensa não recebem analgésicos e somente 24% dos com dor intensa recebem opioide potente. Em um estudo, 32% dos pacientes relataram que o desconforto era tão grande que preferiam a morte.<sup>8</sup> Apesar da evolução do conhecimento sobre dor, mais de 80% dos pacientes com câncer em estágio avançado sofrem de dor.<sup>9</sup> Em uma revisão sistemática, os autores sugerem que a dor é subtratada em aproximadamente metade dos pacientes.<sup>10</sup>

Poucos estudos propuseram uma opção à escada da OMS<sup>11</sup> e sugeriram que os opioides são prescritos inapropriadamente.<sup>12</sup> Em uma revisão, os autores sugerem que o protocolo da OMS não usa as recomendações baseadas em evidências.<sup>13</sup> Alguns autores criticam a restrição de opioides potentes para o terceiro degrau.<sup>14</sup> Em estudo com

5.084 pacientes, 56% apresentaram dor moderada a intensa pelo menos mensalmente.<sup>8</sup> Controle melhor da dor e maior satisfação do paciente poderiam ser obtidos com o uso de opioides potentes como primeiro medicamento.<sup>14</sup>

Por causa dessas controvérsias há necessidade de mais estudos. O objetivo deste estudo foi verificar se o uso de morfina no primeiro degrau da escada pode melhorar o resultado.

**Método****Desenho**

Foi feito estudo prospectivo randomizado.

**Participantes**

Após aprovação do Comitê de Ética e assinatura do termo de consentimento foi investigada a eficácia da morfina usada no primeiro degrau da escada da OMS em pacientes com câncer localmente avançado e/ou metástases. Foram excluídos pacientes com dificuldade de manter o seguimento clínico, alteração cognitiva e tratamento prévio com opioides. O estudo foi registrado no [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) com número NCT01541124.

**Randomização, intervenção e avaliação**

Os pacientes foram alocados em dois grupos com o uso de envelopes que continham o número do paciente e o grupo a que pertencia. Os pacientes foram incluídos na sequência por sorteio na consulta. Os pacientes do G1 foram tratados segundo as orientações da escada analgésica da OMS e

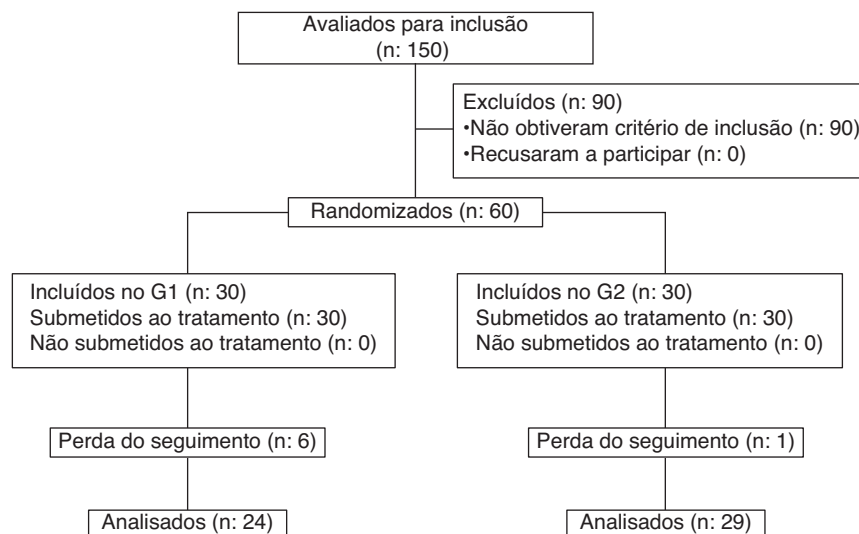


Figura 1 Diagrama consorte.

iniciaram, no primeiro degrau, com paracetamol 1 g a cada seis horas (dose máxima de 4 g/dia); no segundo, codeína (30 mg) a cada quatro horas (dose máxima de 360 mg/dia) e morfina 10 mg a cada quatro horas no terceiro degrau. Os pacientes do G2 receberam morfina 10 mg a cada quatro horas. Fármacos adjuvantes foram associados sempre que indicados.

De acordo com a intensidade da dor, os pacientes do G1 trocaram de fármaco em obediência à escada analgésica e os pacientes do G2 tiveram a dose do analgésico ajustada. A necessidade de terapia oncológica paliativa, como radioterapia, quimioterapia ou hormonioterapia, foi indicada pelo oncologista.

Foram avaliados: intensidade da dor a cada duas semanas por meio da escala visual analógica (VAS); qualidade de vida a cada quatro semanas por meio do questionário breve de qualidade de vida da OMS;<sup>15</sup> satisfação com o tratamento; capacidade física avaliada pelo índice do Eastern Cooperative Oncology Group (Ecog);<sup>16</sup> necessidade de complementação de analgésicos. Os efeitos adversos foram anotados. O seguimento foi feito durante três minutos ou até o falecimento do paciente.

### Análise estatística

Para o cálculo do tamanho da amostra foi usado o programa BioEstat 2.0. A média e o desvio padrão de outro estudo similar foram usados como referência.<sup>14</sup> Para nível de confiança de 95% e poder do estudo de 80%, houve necessidade de 30 pacientes por grupo (60 no total). Para o estudo estatístico foi usado o programa GraphPad Prisma. Foram empregados os testes *t* de Student para comparar idade, peso e estatura; qui-quadrado para satisfação do paciente, necessidade de complementação e efeitos adversos; e Mann-Whitney para intensidade da dor, qualidade de vida e capacidade física. Foram considerados significantes os valores de  $p \leq 0,05$  e os resultados foram expressos em média  $\pm$  DP.

### Resultados

A sequência do estudo está ilustrada no diagrama (fig. 1). Foram incluídos 60 pacientes, 30 em cada grupo. Por motivo de óbito, completaram o estudo 24 pacientes do G1 e 29 do G2. Os grupos foram semelhantes quanto aos dados demográficos (sexo, idade, peso e estatura) (tabela 1).

A localização mais frequente dos tumores foi na região da cabeça e do pescoço (G1: 22; G2: 26) e a mesma para a dor (G1: 21; G2: 26). O tipo de dor mais frequente foi a somática (G1: 27; G2: 30). Não houve diferença significativa entre os grupos em relação à duração da dor (G1: 4 m; G2: 3 m) e uso prévio de paracetamol (G1: 5, G2: 2), dipirona (G1: 24; G2: 24), Aine (G1, 4; G2: 10), antidepressivos tricíclicos (G1, 1; G2, 1), ansiolítico (G1: 1; G2: 0) e sem medicação (G1: 2; G2: 1).

Não houve diferença na necessidade de complementação entre os grupos na terceira visita (G1: 0; G2: 11;  $p = 0,5057$ ), quarta (G1: 5; G2: 9;  $p = 0,6696$ ), quinta (G1: 10; G2: 7;  $p = 0,5970$ ), sexta (G1: 3; G2: 7;  $p = 0,1966$ ) ou sétima (G1: 3; G2: 5;  $p = 0,3576$ ) (teste *t* de Student). Não houve diferença na intensidade da dor (tabela 2) ou na qualidade de vida (tabela 3). Não houve diferença na capacidade física na primeira visita (G1:  $0,7 \pm 0,6$ ; G2:  $0,8 \pm 0,6$ ;  $p = 0,4430$ ), segunda (G1:  $1 \pm 0,6$ ; G2:  $0,9 \pm 0,5$ ;  $p = 0,8564$ ), terceira (G1:  $1,1 \pm 0,5$ ; G2:  $1,1 \pm 0,5$ ;  $p = 1,000$ ),

Tabela 1 Dados demográficos (Média  $\pm$  DP)

	G 1	G 2	p
Sexo M: F	25: 5	27: 3	0,7065 <sup>a</sup>
Idade (anos)	58,7 $\pm$ 12,4	57,5 $\pm$ 12,7	0,7071 <sup>b</sup>
Peso (kg)	59,8 $\pm$ 13,8	58,6 $\pm$ 13,0	0,7301 <sup>b</sup>
Estatura (cm)	166 $\pm$ 0,1	167 $\pm$ 0,1	0,7045 <sup>b</sup>

G1, Escada da OMS; G2, Morfina no primeiro degrau.

<sup>a</sup> Teste de Fisher.

<sup>b</sup> Teste *t* de Student.

**Tabela 2** Intensidade da dor pela escala analógica visual (cm; média ± DP)

Seguimento	G 1	G 2	p
1ª visita	5,8 ± 0,4 <sup>a</sup>	5,8 ± 0,4 <sup>a</sup>	0,5267
2ª semana	4,6 ± 2,3 <sup>a</sup>	4,6 ± 2,6 <sup>a</sup>	0,9579
4ª semana	4,9 ± 2,1 <sup>a</sup>	4,2 ± 2,3 <sup>a</sup>	0,2019
6ª semana	3,7 ± 2,6 <sup>b</sup>	3,7 ± 1,9 <sup>b</sup>	0,9548
8ª semana	2,9 ± 2,6 <sup>c</sup>	3,8 ± 2,5 <sup>c</sup>	0,2307
10ª semana	2,5 ± 1,9 <sup>e</sup>	3,4 ± 2,2 <sup>c</sup>	0,1185
12ª semana	2,3 ± 2,1 <sup>f</sup>	2,9 ± 2,5 <sup>d</sup>	0,3400

G1, Escada da OMS; G2, morfina no primeiro degrau.

Teste *t* de Student.<sup>a</sup> 30.<sup>b</sup> 29.<sup>c</sup> 28.<sup>d</sup> 27.<sup>e</sup> 24.<sup>f</sup> 23.**Tabela 3** Qualidade de vida

Seguimento	G1	G2	P
1ª visita	92,2 ± 11,7 <sup>a</sup>	93,0 ± 10,5 <sup>a</sup>	0,7816
4ª semana	88,3 ± 11,2 <sup>a</sup>	89,7 ± 13,1 <sup>a</sup>	0,6511
8ª semana	88,7 ± 13,2 <sup>b</sup>	92,0 ± 10,4 <sup>b</sup>	0,3003
12ª semana	91,1 ± 13,3 <sup>d</sup>	91,0 ± 12,8 <sup>c</sup>	0,9641

G1, Escada da OMS; G2, morfina no primeiro degrau.

Teste *t* de Student.<sup>a</sup> 30.<sup>b</sup> 28.<sup>c</sup> 27.<sup>d</sup> 23.

quarta (G: 1,2 ± 0,4; G2: 1,1 ± 0,5; p=0,4203), quinta (G1: 1,2 ± 0,6; G2: 1,1 ± 0,4; p=0,6234), sexta (G1: 1,2 ± 0,6; G2: 1,20 ± 0,6; p=0,7197) ou sétima (G1: 1,2 ± 0,5; G2: 1,4 ± 0,7; p=0,443) (teste de Mann-Whitney). A satisfação com o tratamento foi semelhante nos grupos, na segunda (G1: 20; G2: 24; p=0,5275), terceira (G1: 22; G2: 27; p=0,3288), quarta (G1: 22; G2: 28; p=0,1056), quinta (G1: 26; G2: 26; p=1), sexta (G1: 24; G2: 29; p=1) e sétima (G1: 24; G2: 28; p=1) (teste do qui-quadrado).

Houve diferença estatística significativa entre os grupos na segunda consulta para: náusea (G1: 5; G2: 15; p=0,0088), constipação (G1: 14; G2: 25; p=0,0071), tontura (G1, 6; G2: 14; p=0,0376) e sonolência (G1: 13; G2: 27; p=0,0005) e também houve diferença estatística significativa na terceira consulta para sonolência (G1: 17; G2: 25; p=0,05), sempre com maior frequência no G2 (teste qui-quadrado).

## Discussão

Neste estudo, houve redução na intensidade da dor em ambos os grupos, o que sugere que as técnicas foram eficazes. Em outro estudo, os pacientes que receberam opioides potentes obtiveram melhor controle da dor e maior satisfação do que os do grupo convencional, mas apresentaram mais efeitos adversos.<sup>11</sup>

É possível que a associação do paracetamol com a morfina resultasse em melhor efeito analgésico. Em outros

estudos a combinação de opioides potentes e não opioides obteve melhor controle da dor.<sup>12,14</sup> Entretanto, em um estudo, metade dos pacientes previamente tratados com a combinação de paracetamol com opioide potente também obteve controle da dor sem o paracetamol e número substancial de pacientes suspendeu o paracetamol pela inconveniência de deglutir tantos medicamentos e mesmo assim mantiveram controle da dor.<sup>17,18</sup> De acordo com esses dados, os pacientes do G2 não necessitaram de doses muito grandes de morfina para obter alívio da dor, mesmo sem o paracetamol. Para pacientes com dor moderada a intensa que não usaram opioide previamente, a dose inicial menor de morfina (15 mg/d) pode ser eficaz e bem tolerada.<sup>19</sup>

Não houve pioria da qualidade de vida e da capacidade física durante a evolução deste estudo, mas isso não refletiu o impacto negativo da doença. Em outro estudo, embora os pacientes que receberam opioides potentes tenham obtido melhor controle da dor, a qualidade de vida e a capacidade física deterioraram gradualmente.<sup>14</sup>

Neste estudo, não houve diferença na satisfação do paciente, que é uma importante forma de avaliação. Outro ponto importante é a incidência de efeitos adversos. Em outro estudo os pacientes que receberam opioides potentes estavam mais satisfeitos, mas apresentaram mais efeitos adversos.<sup>11</sup> Houve menor incidência de náusea em pacientes com tratamento convencional e nos em que as doses de opioides foram ajustadas de acordo com a intensidade da dor.<sup>14</sup> Neste estudo, ocorreu maior incidência de efeitos adversos quando a morfina foi administrada primeiro, o que está de acordo com a validação da escada segundo a OMS.<sup>3</sup> Entretanto, não foi observado comprometimento da qualidade de vida na segunda e na terceira visitas, o que apoia o uso de morfina como primeiro medicamento. Efeitos como náusea, vômito e constipação podem ser controlados com uso profilático de antieméticos e laxativos. É possível que a incidência de moleza e tontura fosse comparável à observada com a escada da OMS se os pacientes do G2 tivessem recebido doses menores de morfina e associadas ao paracetamol ou à dipirona. A dose inicial de morfina no G2 foi fixada para todos os pacientes, o que pode ter contribuído para a incidência maior de efeitos adversos. Individualizar a dose inicial baseada na intensidade da dor com aumento gradual pode reduzir a incidência de efeitos adversos.

A motivação para este trabalho foi o número pequeno de estudos que investigam uma opção para escada da OMS para o tratamento da dor do câncer. Cerca de 30% dos pacientes apresentam dor moderada a intensa e um dos motivos pode ser a prescrição de opioide de forma inapropriada.<sup>12</sup>

A amostra deste estudo foi obtida em dois anos e seis meses por causa da dificuldade de encontrar pacientes com os critérios de inclusão. Em estudo semelhante, os autores não conseguiram incluir o número da amostra calculada.<sup>11</sup> Em outro estudo foram incluídos pacientes com dor leve a moderada e foram excluídos somente se estivessem usando opioides potentes, o que facilitou a alocação.<sup>14</sup> Acredita-se que a amostra deste estudo seja suficiente para refletir o efeito dos medicamentos de acordo com a OMS e do uso da morfina como primeiro medicamento. As condições clínicas dos pacientes tornam difícil a aplicação de protocolo em pacientes com câncer avançado.

Neste estudo, houve grande incidência de tumores de cabeça e pescoço, diferentemente de outros estudos,<sup>11,14</sup>

**Tabela 4** Dose de morfina (mg/dia)

Consultas	G1	G2	p
1ª visita	- <sup>a</sup>	60,00 ± 0 <sup>a</sup>	-
2ª semana	- <sup>a</sup>	67,33 ± 32,48 <sup>a</sup>	-
3ª semana	71,54 ± 28,82 <sup>a</sup>	80,00 ± 41,77 <sup>a</sup>	0,5110
4ª semana	75,00 ± 29,56 <sup>b</sup>	80,52 ± 50,15 <sup>b</sup>	0,5986
5ª semana	80,00 ± 43,79 <sup>c</sup>	87,86 ± 52,09 <sup>c</sup>	0,5986
6ª semana	69,41 ± 43,08 <sup>e</sup>	93,21 ± 59,69 <sup>c</sup>	0,1598
7ª semana	79,38 ± 53,60 <sup>f</sup>	98,15 ± 58,84 <sup>d</sup>	0,3024

G1, com escada; G2, sem escada.

Teste t de Student.

<sup>a</sup> 30.<sup>b</sup> 29.<sup>c</sup> 28.<sup>d</sup> 27.<sup>e</sup> 24.<sup>f</sup> 23.

porém todos apresentaram os critérios de inclusão porque o câncer já era de estágio avançado no diagnóstico, com dor moderada e nunca tratado previamente com opioides. Em um estudo, dois em cada três pacientes com câncer de cabeça ou pescoço apresentaram dor durante seis meses antes do diagnóstico.<sup>20</sup> O analgésico mais comumente usado antes da primeira consulta foi a dipirona e em outro estudo os anti-inflamatórios foram os mais usados.<sup>11</sup>

Pode ser concluído que os dois métodos de tratamento da dor de pacientes com câncer avançado são comparáveis, com a diferença de que os pacientes que receberam a morfina como primeiro medicamento apresentam mais efeitos adversos no início do tratamento. Para pacientes selecionados e com dor intensa, o uso de opioide potente pode ser uma medida mais adequada. A principal limitação deste estudo é a impossibilidade de ser duplo encoberto. Mais estudos são recomendados para avaliação de opções para escada analgésica (tabela 4).

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## Referências

1. Kanavos P. - The rising burden of cancer in the developing world. *Ann Oncol.* 2006;17:15–23.
2. Paice JA. - Chronic treatment-related pain in cancer survivors. *Pain.* 2011;152:S84–9.
3. Ventafridda V, Tamburini M, Caraceni A, et al. - A validation study of the WHO method for cancer pain relief. *Cancer.* 1987;59:850–6.
4. Apolone G, Corli O, Caraceni A, et al. - Pattern and quality of care of cancer pain management. Results from the Cancer Pain Outcome Research Study Group. *Br J Cancer.* 2009;100:1566–74.
5. Colson J, Koyyalagunta D, Falco FJE, et al. - A systematic review of observational studies on the effectiveness of opioid therapy for cancer pain. *Pain Phys.* 2011;14:E85–102.
6. Reid CM, Gooberman-Hill R, Hanks GW. - Opioid analgesics for cancer pain: symptom control for the living or comfort for the dying? A qualitative study to investigate the factors influencing the decision to accept morphine for pain caused by cancer. *Ann Oncol.* 2008;19:44–8.
7. Fairchild A. - Under-treatment of cancer pain. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2010;4:11–5.
8. Breivik H, Cherny N, Collett B, et al. - Cancer-related pain: a pan-European survey of prevalence, treatment, and patient attitudes. *Ann Oncol.* 2009;20:1420–33.
9. Costantini M, Ripamonti C, Beccaro M, et al. - Prevalence, distress, management, and relief of pain during the last 3 months of cancer patients' life. Results of an Italian mortality follow-back survey. *Ann Oncol.* 2009;20:729–35.
10. Deandrea S, Montanari M, Moja L, Apolone G. - Prevalence of undertreatment in cancer pain. A review of published literature. *Ann Oncol.* 2008;19:1985–91.
11. Maltoni M, Scarpi E, Modonesi C, et al. - A validation study of the WHO analgesic ladder: a two-step vs three-step strategy. *Support Care Cancer.* 2005;13:888–94.
12. Klepstad P, Kaasa S, Cherny N, et al. - Pain and pain treatments in European palliative care units. A cross sectional survey from the European Association for Palliative Care Research Network. *Palliat Med.* 2005;19:477–84.
13. Ferreira KASL, Kimura M, Teixeira MJ. - The WHO analgesic ladder for cancer pain control, twenty years of use. How much pain relief does one get from using it? *Support Care Cancer.* 2006;14(11):1086–93.
14. Marinangeli F, Ciccozzi A, Leonardi M, et al. - Use of strong opioids in advanced cancer pain: A randomized trial. *J Pain Symptom Manage.* 2004;27(5):409–16.
15. Fleck MPA, Louzada S, Xavier M, et al. - Aplicação da versão em português do instrumento abreviado de avaliação da qualidade de vida "WHOQOL-brief". *Rev Saúde Pública.* 2000;34(2):178–83.
16. Myers J, Gardiner K, Harris K, et al. - Evaluating correlation and interrater reliability for four performance scales in the Palliative Care Setting. *J Pain Symptom Manage.* 2010;39(2):250–8.
17. Dios PD, Lestón JS. - Oral cancer pain. *Oral Oncol.* 2010;46:448–51.
18. Axelsson B, Stellborn P, Ström G. - Analgesic effect of paracetamol on cancer related pain in concurrent strong opioid therapy. A prospective clinical study. *Acta Oncologica.* 2008;47:891–5.
19. Israel FJ, Parker G, Charles M, et al. - Lack of benefit from paracetamol (acetaminophen) for palliative cancer patients requiring high-dose strong opioids: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *J Pain Symptom Manage.* 2010;39(3):548–54.
20. Mercadante S, Porzio G, Ferrera P, et al. - Low morphine doses in opioid-naive cancer patients with pain. *J Pain Symptom Manage.* 2006;31(3):242–7.