

II CONSENSO NACIONAL DE

**DOR
ONCOLÓGICA**

Título: **II Consenso Nacional de Dor Oncológica**
Copyright©2011 - Moreira Jr. Editora Ltda.

Proibida a reprodução total ou parcial desta obra, por qualquer meio ou sistema, sem prévio consentimento dos autores, ficando os infratores sujeitos às penas previstas em lei.

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)

Consenso Nacional de Dor Oncológica (2. : 2010 : São Paulo, SP)

II Consenso Nacional de Dor Oncológica. --
1. ed. -- São Paulo : EPM - Editora de Projetos

Vários autores.
Vários colaboradores
Bibliografia
ISBN 978-85-87958-07-5

I. Câncer - Dor I. Sociedade Brasileira para Estudo da Dor (SBED).
II. Associação Brasileira de Cuidados Paliativos (ASBCP).
III. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC). IV. Título

11-06011

CDD – 616.9940472
NLM-QZ 200

Índices para catálogo sistemático:

1. Câncer : Dor : Medicina	616.9940472
2. Dor Oncológica	616.9940472
2. Dor Oncológica	QZ-200

Editado por:

Moreira Jr. Editora Ltda.

Rua Henrique Martins, 493 - CEP 04504-000 - São Paulo - SP

Tel.: (11) 3884-9911 - Fax: (11) 3884-9993

E-mail: editora@moreirajr.com.br - Web site: moreirajr.com.br

Capa, diagramação e produção gráfica:

Victor Francisco Marcílio

Impressão:

EGB - Editora Gráfica Bernardi Ltda.

EDITORES:

Fabiola Peixoto Minson
João Batista Santos Garcia
José Oswaldo de Oliveira Júnior
José Tadeu Tesseroli de Siqueira
Levi Higino Jales Júnior
e colaboradores

II CONSENSO NACIONAL DE

DOR ONCOLÓGICA

1ª edição



GRUPO EDITORIAL MOREIRA JR.

São Paulo
2011

Prefácio

Vivemos em um país cuja estimativa de novos casos de câncer por ano alcança meio milhão de pessoas, deixando-nos estarrecidos com uma realidade tão contundente. Mais inquietante ainda é saber que 40% dos pacientes em tratamento ativo e quase a totalidade daqueles com doença avançada sofrerão com dor.

Imaginamos que diante de um quadro assim tão dramático, o tratamento da dor oncológica seja sempre uma prioridade nos serviços de atendimento ao câncer em nosso país. Entretanto, a realidade do Brasil e de vários países ao redor do mundo é de subtratamento. Inúmeros fatores geram esta constatação, que variam desde a própria condição física e psíquica dos pacientes até a formação e preparo das equipes de saúde, a dispensação de analgésicos e políticas institucionais e públicas dirigidas para o problema.

A Sociedade Brasileira para o Estudo da Dor acompanha de perto esta esfera do sofrimento humano e busca, entre outras iniciativas, educar os profissionais envolvidos com o câncer. Assim justificamos a criação deste consenso, que é uma renovação e atualização de outra edição lançada anteriormente por esta Sociedade.

Agregamos profissionais de excelência que militam na área de dor, câncer e também de cuidados paliativos que, gratuitamente, cederam seu inestimável tempo, dedicaram-se e esforçaram-se para contribuir no estabelecimento de recomendações consensuais que podem nortear a prática diária de todos aqueles que tratam dor oncológica no Brasil. Foram abordados dados epidemiológicos, mecanismos, avaliação, tratamento farmacológico, outras intervenções, como cirúrgicas, físicas e psicológicas, situações difíceis, cuidados paliativos e aspectos regulatórios de opióides.

Agradecemos a Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica e Associação Brasileira de Cuidados Paliativos, que concordaram em conduzir este trabalho conosco, nos enviando representantes extremamente capazes e engajados. E não poderíamos deixar de agradecer ao Laboratório Cristália que, de forma ética inquestionável, nos deu seu apoio incondicional para que tivéssemos os recursos financeiros necessários à realização deste ousado projeto.

João Batista Santos Garcia

Presidente da Sociedade Brasileira para o Estudo da Dor (SBED) 2011-2012.

Professor Adjunto Doutor das disciplinas de anestesiologia, dor e cuidados paliativos da Universidade Federal do Maranhão (UFMA).

Responsável pelo Ambulatório de Dor do Hospital Universitário da UFMA (HUUFMA) e pelo Serviço de Terapia Anti-Álgica do Instituto Maranhense de Oncologia Aldenora Belo (IMOAB).

Autores

Editores:

Fabiola Peixoto Minson

Graduada em Medicina pela Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (1997). Residência Médica em Anestesiologia (1998-2000) e Terapia Antálgica e Cuidados Paliativos (2000-2001) pela Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho. Área de Atuação em Dor pela AMB (Associação Médica Brasileira). Possui especialização em Acupuntura pela Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP (2001-2003). Coordenadora da Equipe de Tratamento de Dor do Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP. Tesoureira da SBED.

João Batista Santos Garcia

Presidente da Sociedade Brasileira para o Estudo da Dor (SBED) 2011-2012. Professor Adjunto Doutor das disciplinas de anestesiologia, dor e cuidados paliativos da Universidade Federal do Maranhão (UFMA). Responsável pelo Ambulatório de Dor do Hospital Universitário da UFMA (HUUFMA) e pelo Serviço de Terapia Anti-Álgica do Instituto Maranhense de Oncologia Aldenora Belo (IMOAB).

José Oswaldo de Oliveira Júnior

Titular e Diretor do Departamento de Terapia Antálgica, Cirurgia Funcional e Cuidados Paliativos da Escola de Cancerologia Celestinos Bourroul da Fundação Antônio Prudente de São Paulo. Responsável pela Central da Dor e Estereotaxia do Hospital Antônio Cândido Camargo da Fundação Antônio Prudente. Diretor Administrativo da (SBED) 2011-2012.

José Tadeu Tesseroli de Siqueira

Cirurgião dentista. Doutor em Ciências pela Universidade de São Paulo -USP. Coordenador do Curso de Residência com aprimoramento em Odontologia Hospitalar, área de Dor Orofacial, do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Vice-Presidente da SBED.

Levi Higino Jales Júnior

Doutor em Medicina pela UFRN. Médico do Hospital Universitário Onofre Lopes - HUOL/UFRN. Fundador da Sociedade Norte Rio-Grandense para o Estudo da Dor (SONRED) Diretor do Centro Clínico da Dor de Natal - RN. Professor da Universidade Potiguar - UNP. Coordenador do I e II Curso de Pós-graduação em diagnóstico e tratamento da dor do RN/ DEPECOM-LIGA (Hospital Do Câncer - RN). Diretor científico da Associação Médica do Rio Grande do Norte (2005 a 2008 e 2009-2011). Diretor Científico da SBED (2009-2010).

Colaboradores:

Adrianna Loduca

Doutora em Psicologia Clínica pela Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (PUC-SP). Docente do Curso de Psicologia da Faculdade de Ciências Humanas e da Saúde PUC-SP. Psicóloga pesquisadora do centro de Dor do HC-FMUSP. Psicóloga do Centro de Funcionalidade e Dor (CFDor), São Paulo.

Beatriz do Céu Nunes

Anestesiologista e Médica da Área de Controle da Dor/ INCA - Instituto Nacional de Câncer.

Cláudio Fernandes Corrêa

Médico Neurocirurgião. Mestre em Ciências (Neurocirurgia) pela Universidade Federal de São Paulo. Doutor em Ciências (Neurocirurgia) pela Universidade Federal de São Paulo. Membro Titular da Sociedade Brasileira de Neurocirurgia. Membro Titular da Sociedade Brasileira Neurocirurgia Funcional de Estereotaxia. Membro Titular da Academia Brasileira de Neurocirurgia. Membro da Sociedade de Neurocirurgia do Estado de São Paulo (SONESP). Membro do Comitê de Técnicas Intervencionistas para o Estudo da Dor da Sociedade Brasileira para o Estudo da Dor (SBED). Certificação em Dor – Algiologia Médica pela Sociedade Brasileira para Es-

tudo da Dor (SBED). Presidente do Instituto SIMBIDOR. Coordenador do Centro de Dor e Neurocirurgia Funcional do Hospital Nove de Julho (SP).

Daniel Ciampi de Andrade

Médico Doutor em ciências pela USP, Coordenador do Centro de Dor do Departamento de Neurologia da Universidade de São Paulo, médico assistente do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo Otávio Frias de Oliveira.

Durval Campos Kraychete

Graduado em Medicina pela Universidade Federal da Bahia (UFBA). Mestrado em Cirurgia Vascular e Anestesiologia pela Universidade Federal de São Paulo e Doutorado em Medicina e Saúde pela UFBA. Atualmente é Professor Adjunto da UFBA. Coordenador do Ambulatório de Dor da UFBA e do Hospital Aristides Maltez. Diretor Científico da SBED 2011-2012.

Elaine Priscilla Guilherme Mendoza

Fisioterapeuta formada pela Universidade de Santo Amaro (UNISA) Especialização em Fisioterapia Musculoesquelética pela Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. Especialização em Fisioterapia Oncológica pela FACS Fisioterapeuta do Instituto Paulista de Cancerologia (IPC) Fisioterapeuta do Hospital do Servidor Público Estadual (IAMSPE).

Elisângela Pinto Marinho de Almeida

Médica Fisiatra do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP). Médica Fisiatra do Centro de Promoção de Saúde / Check-up do Hospital Sírio Libanês. Residência Médica em Medicina Física Reabilitação pelo Instituto de Medicina Física e Reabilitação do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP). Graduação em Medicina pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN).

Eloisa Bonetti Espada

Doutora em Medicina pela FMUSP. Certificado Área Atuação em Dor - SBA. Médica Assistente da Equipe de Controle de Dor da Disciplina de Anestesiologia do HC-FMUSP. Médica Assistente do Serviço de Anestesiologia do Hospital Universitário - HU-USP.

Enaldo Melo de Lima

Graduado em Medicina pela Universidade Federal de Minas Gerais em 1992. Especialização em Oncologia Clínica na Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte em 1995. Membro da SBOC, SBC, SLACOM, ASCO e ESMO. Presidente da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica 2005-2007 e 2009-2011. Coordenador do Centro de Oncologia do Hospital Mater Dei de Belo Horizonte.

Gualter Lisboa Ramalho

Médico Anestesiologista. Certificado de atuação na Área de Dor. Professor da Disciplina de Anestesiologia da UFBP. Especialista em Acupuntura pela Sociedade Médica Brasileira de Acupuntura (SMBA).

Guilherme Antônio Moreira de Barros

Professor Assistente Doutor do Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu - SP, UNESP. Responsável pelo Serviço de Terapia Antálgica e Cuidados Paliativos do HC da Faculdade de Medicina de Botucatu - SP, UNESP.

Inês Tavares Vale Melo

Médica Anestesiologista certificado de atuação na área de dor. Coordenadora dos serviços de dor e cuidados Paliativos do Hospital do Câncer - Instituto do Câncer do Ceará, Sociedade Brasileira de Anestesiologia (SBA) e Associação Médica Brasileira (AMB). Coordenadora do Serviço de Cuidados Paliativos do Hospital Regional Unimed Fortaleza. Presidente da Sociedade Cearense para Estudos da Dor.

Irimar de Paula Posso

Graduado em Medicina pela Universidade de São Paulo (1967). Graduado em Direito pela Universidade de Taubaté (1982). Doutorado em Medicina pela Universidade de São Paulo (1972) e livre-docência em Terapêutica Clínica pela Universidade de São Paulo. Atualmente é Professor Associado da Universidade de São Paulo e Professor Titular da Universidade de Taubaté. Tem experiência na área de Medicina, com ênfase em Anestesiologia, atuando principalmente nos seguintes temas: Anestesiologia, Dor Aguda, Dor crônica e Dor pós-operatória e na área de Direito com ênfase em erro Médico nas áreas Administrativa e Cível.

Ismar Lima Cavalcanti

Graduado em Medicina pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (1985). Mestrado em Educação pela Universidade Salgado de Oliveira (1996) e doutorado em Medicina (Cirurgia Cardiovascular) pela Universidade Federal de São Paulo (2001). Atualmente é médico do Ministério da Saúde e exerce a função de Chefe do Serviço de Anestesiologia HC1 e Chefe da Área de Controle da Dor do Instituto Nacional de Câncer, onde desenvolve ações de pesquisa, ensino e assistência. Tem experiência na área de Educação, com ênfase em Avaliação e em Medicina, com ênfase em Anestesiologia e Dor.

João Valverde Filho

Graduado em Medicina pela faculdade de Marília em 1981. Especialização: Anestesiologia e Dor. Anestesiologista do Hospital Sírio Libanês de São Paulo. Serviços

Médicos de Anestesia (SMA). Doutorando no Departamento de Neurologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Coordenador do Curso Anual de Especialização em Dor do Instituto de Ensino e Pesquisa do Hospital Sírio Libanês.

José Guilherme Weinstock

Graduado em Psicologia pela Universidade São Francisco - Itatiba/SP. Bacharelado em 1977 e Graduação em 1978. Psicólogo Clínico. Especializando em Neuropsicologia. Especialização em Terapia Antálgica pelo Departamento de Terapia Antálgica e Cirurgia Funcional da Escola de Cancerologia Celestino Bourroul. Psicólogo do Grupo Especializado em Dor do Serviço de Neurocirurgia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo.

Karine A. S. Leão Ferreira

Enfermeira pela Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo (USP). Doutorado em Enfermagem pela USP. Especialista em Dor pelo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP. Especialista em Controle de Sintomas em Oncologia pela University of Texas - M.D. Anderson Cancer Center. Professora do Mestrado em Enfermagem da Universidade Guarulhos (UnG) - UNG. Coordenadora de Enfermagem do Centro Multidisciplinar de Dor do Departamento de Neurologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - HCFMUSP. Pesquisadora do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP). Secretária da (SBED) - Diretoria 2011-2012.

Lin Tchia Yeng

Médica Fisiatra, Mestre e Doutora pela FMUSP. Coordenadora do Grupo de Dor do Instituto de Ortopedia e Traumatologia do Hospital das Clínicas da FMUSP. Ex-membro das Diretorias da SBED entre 2001 e 2004.

Lino Lemonica

Biólogo pela Faculdade de Ciências Médicas e Biológicas de Botucatu - FCMBB em 1969. Médico pela Faculdade de Ciências Médicas e Biológicas de Botucatu - FCMBB em 1973. Mestrado pelo Curso de Pós-Graduação em "Bases Gerais da Cirurgia e Cirurgia Experimental" pela Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP em 1980. Doutorado pelo Curso de Pós-Graduação em "Bases Gerais da Cirurgia e Cirurgia Experimental" pela Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP em 1982. Pós-Doutorado na área de Dor no ULSS-23 em Vicenza - Itália nos anos de 1988-1989. Livre Docência. Professor Adjunto Livre Docente em Anestesiologia pelo Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP, em 2006.

Manoel Jacobsen Teixeira

Médico Neurocirurgião. Doutor em Neurologia pelo departamento da Neurologia da FMUSP. Professor Titular de Neurologia do Departamento de Neurologia da FMUSP. Diretor de Neurocirurgia Funcional de Psiquiatria do Hospital das Clínicas (IPq-HC-FMUSP)

Mário Luiz Giublin

Médico Anestesiologista. Certificado de Atuação na Área de Dor. Responsável pela Clínica de Dor do HC da UFPR. Membro fundador da SBED.

Mirella de Lemos Giglio

Psicóloga formada pela PUC-SP. Pesquisadora do Grupo de Dor do Instituto de Ortopedia e Traumatologia do HC-FMUSP desde 2007. Fez parte do Grupo de Dor do Hospital Novo Atibaia (2008-2010). Desenvolve programas psicoeducativos e atendimentos psicológicos. Membro da Associação Internacional para Estudos da Dor (IASP).

Miriam Seligman de Menezes

Médica Anestesiologista (TSA). Certificado de Atuação na Área de Dor (AMB/SBA). Professora associada da disciplina de Anestesiologista da UFSM. Responsável pelo CET Professor Manoel Alvarez da UFSM. Responsável Ambulatório de Dor do Hospital Universitário de Santa Maria.

Mirlane Guimarães de Melo Cardoso

Médica Anestesiologista (UNICAMP/SBA). Certificado de Atuação na Área de Dor (UNICAMP/AMB). Doutora em Farmacologia pela Universidade Federal do Ceará. Professora Adjunta do Departamento de Ciências Fisiológicas da Universidade Federal do Amazonas (UFAM). Chefe de Serviço de Terapia da Dor e Cuidados Paliativos da Fundação Centro de Controle de Oncologia do Amazonas. Presidente da Associação Amazonense para o Estudo da Dor (AAED). Coordenadora Regional da ANCP.

Onofre Alves Neto

Anestesiologista com área de Atuação em Dor pela AMB. Doutor em Medicina. Professor Adjunto de Anestesiologia da Universidade Federal de Goiás. Responsável pelo Centro de Ensino e Treinamento em Anestesiologia do Hospital das Clínicas da UFG, em Goiânia. Coordenador da Comissão de Residência Médica - COREME, da Faculdade de Medicina da UFG.

Ricardo Caponero

Graduado em Medicina pela Universidade de São Paulo em 1984. Residência Médica em Radioterapia. Divisão

Radiológica do Hospital das Clínicas da FMUSP em 1987. Especialização em Oncologia pela Sociedade Brasileira de Oncologia. Clínica em 1995. Atividades profissionais: Oncologista Clínico no Serviço de Oncologia no Hospital Heliópolis desde 2010, no Hospital Brigadeiro de 1996 a 2010. Oncologista Clínico na Clínica de Oncologia Médica S/C Ltda. desde 1988. Oncologista Clínico no Hospital Prof. Edmundo Vasconcelos desde 1988. Oncologista Clínico no Serviço de Oncologia do Hospital Santa Helena de 2001 a 2008. Membro do Corpo Clínico do Hospital Nove de Julho desde 1990. Membro do Corpo Clínico do Hospital Israelita Albert Einstein desde 1996.

Rioko Kimiko Sakata

Professora Associada e Coordenadora do Setor de Dor da D. Anestesiologia, Dor e Terapia Intensiva da UNIFESP.

Sandra Caíres Serrano

Médica Pediatra e Neurologista Clínica de Dor e Cuidados Paliativos. Responsável pelo Serviço de Cuidados Paliativos do Hospital A.C. Camargo, São Paulo.

Sílvia Maria Machado Tahamtani

Médica Algologista do ICESP (Instituto do Câncer do Estado de São Paulo) e da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. Médica Anestesiologista do Hospital e Maternidade Santa Joana.

Sílvia Regina Dowgan Tesseroli de Siqueira

Graduada em Odontologia pela Universidade de São Paulo (2000) e doutorado em Ciências - Departamento de Neurologia pela Faculdade de Medicina da USP (2006). Atualmente é Professora Doutora da EACH - Escola de Artes, Ciências e Humanidades, Universidade de São Paulo e membro da Equipe de Dor Orofacial e do Centro Interdisciplinar de Dor do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP. Tem experiência na área de Odontologia e estudo da interação sensitiva somestésica, gustativa e olfativa, com ênfase em neuropatias trigeminais, atuando principalmente nos seguintes temas: dor orofacial, neuralgia trigeminal, neurocirurgia, dor, sensibilidade facial somatossensitiva, gustativa e olfativa, mecanismos moleculares das neuropatias trigeminais e neuralgia do trigêmeo.

Sumatra Melo da Costa Pereira Jales

Cirurgiã-dentista graduada pela Universidade Potiguar (UnP-RN). Pós-graduada em Odontologia Hospitalar, área de concentração Dor Orofacial, pela Divisão de Odontologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). Doutoranda pelo Programa Neurologia da FMUSP. Cirurgiã-dentista da Divisão de Odontologia das Unidades Médicas e de Apoio do Instituto Central do HCFMUSP.

Thais Khouri Vanetti

Médica Anestesiologista, com área de atuação em dor. Médica Assistente do Centro Multidisciplinar de Tratamento da Dor do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo. Médica Assistente do Grupo de Dor do Hospital Albert Einstein.



Sumário

- 13** **1. Epidemiologia do câncer e da dor no câncer**
- 1.1. Subtratamento e barreiras ao tratamento da dor oncológica
 - 1.2. Epidemiologia do câncer
 - 1.3. A dor no paciente com câncer
 - 1.4. Epidemiologia da dor no câncer
 - 1.5. Dor oncológica por momento da evolução da doença
 - 1.6. Dor oncológica por mecanismo de dor
 - 1.7. Dor oncológica em relação ao tempo
- 24** **2. Mecanismos da dor oncológica**
- 2.1. Introdução
 - 2.2. Fisiopatologia da nocicepção
 - 2.3. Mecanismos de modulação
 - 2.4. Dor nociceptiva
 - 2.5. Dor neuropática
 - 2.6. Síndromes dolorosas no doente com câncer
- 47** **3. Avaliação da dor oncológica**
- 3.1. Avaliação para diagnóstico
 - 3.2. Avaliação do impacto da dor e aspectos relacionados
 - 3.3. Avaliação da adequação do tratamento
 - 3.4. Avaliação do risco para uso abusivo de opioides
 - 3.5. Avaliação psicológica
 - 3.6. Avaliação da religiosidade e espiritualidade
 - 3.7. Avaliação de populações especiais
- 66** **4. Tratamento farmacológico da dor oncológica**
- 4.1. Escada analgésica da Organização Mundial de Saúde
 - 4.2. Opioides – farmacologia básica
 - 4.3. Complicações e efeitos adversos
 - 4.4. Rotação dos opioides
 - 4.5. Analgésicos não-opioides
 - 4.6. Fármacos adjuvantes
 - 4.7. Vias de administração de analgésicos

- 92** **5. Tratamento não-farmacológico da dor oncológica**
- 5.1. Bloqueios
 - 5.2. Técnicas neurocirúrgicas
 - 5.3. Intervenções psicológicas
 - 5.4. Intervenções de medicina de reabilitação
- 107** **6. Terapias antineoplásicas e dor**
- 6.1. Tratamento cirúrgico
 - 6.2. Radioterapia paliativa
 - 6.3. Quimioterapia
 - 6.4. Hormonioterapia (hormônios e antagonistas hormonais) e corticoterapia
 - 6.5. Imunoterapia
 - 6.6. Radiofármacos
 - 6.7. Bisfosfonatos
 - 6.8. Terapias-alvo
- 123** **7. Dor oncológica em populações especiais**
- 7.1. Analgesia na criança com câncer
 - 7.2. Analgesia no idoso com câncer
 - 7.3. Analgesia no dependente químico
- 134** **8. Situações difíceis na dor oncológica**
- 8.1. Dor neuropática
 - 8.2. Dor do tipo breakthrough
 - 8.3. Dor óssea
- 150** **9. Sedação paliativa**
- 9.1. Sedação paliativa
- 158** **10. Tópicos especiais**
- 10.1. Aspectos éticos e regulatórios do uso de opioides no Brasil
 - 10.2. Papel do cuidador na dor oncológica

1

Epidemiologia do câncer e da dor no câncer

1.1. Subtratamento e barreiras ao tratamento da dor oncológica

1.1.1. Introdução

A dor oncológica afetou cerca de 17 milhões de pessoas ao redor do mundo nos últimos 30 anos^{1,2}. Sua prevalência varia de 30% a 40% nos pacientes que estão em tratamento ativo da doença e 70% a 90% dos pacientes com câncer avançado². No Brasil, estima-se que 62% a 90% dos doentes com câncer apresentam algum tipo de dor³.

Quanto à dor no paciente com câncer, sua etiologia pode ser multifatorial, podendo ser relacionada ao tumor, ao tratamento ou à presença de morbidades associadas; em relação à fisiopatologia pode ser nociceptiva, neuropática ou mista e sua característica temporal, pode ser persistente ou episódica. Também é importante considerar o fato de que dor no paciente com câncer frequentemente está associada à maior prevalência de depressão, ansiedade, suicídio, falta de esperança e desejo de morrer⁴.

Para que o tratamento seja efetivo é necessário reconhecer que a dor no câncer tem origem multifatorial.

1.1.2. Barreiras e fatores associados

Os avanços no tratamento da dor, a maior experiência clínica dos profissionais com a dor oncológica e as evidências advindas da literatura

sugerem que a maioria dos pacientes pode obter alívio satisfatório da dor relacionada ao câncer, desde que a mesma seja avaliada e tratada adequadamente⁵. A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que 70% a 90% dos pacientes possam obter bom alívio da dor do câncer com protocolos simples de administração oral de analgésicos, reservando os tratamentos mais complexos para os pacientes em que esse tratamento inicial não tenha sido efetivo⁶.

A despeito das evidências favoráveis de um adequado alívio da dor oncológica embasadas nos inúmeros protocolos de tratamento publicados; da disponibilidade crescente de analgésicos potentes; do consumo aumentado, nos últimos anos, de morfina e metadona nos países que mais consomem opioides no mundo e, especialmente, de um considerável aumento de consumo de morfina no Brasil, detectado pela OMS, a dor do câncer é ainda subtratada⁷⁻⁹.

O tratamento inadequado da dor é uma constante em todo o mundo. Inúmeras barreiras de causas multifatoriais contribuem para o efetivo tratamento da dor oncológica, sendo a principal delas a inadequada avaliação da dor. No Brasil, o controle do tratamento da dor em pacientes com câncer ainda é descrito como inadequado, do mesmo modo que em indivíduos com dor aguda atendidos em serviços de emergência. Em pacientes com dor oncológica, 24,5%

a 46,6% têm sua dor inadequadamente controlada, sendo que mais de 55,5% referem dor de intensidade moderada a intensa. Dos 38,5% que referem dor intensa, apenas 19,4% recebem opioides fracos e 6% opioides fortes^{3,10}. Diversos aspectos relacionados aos pacientes e aos profissionais de saúde são descritos como associados ao controle inadequado da dor. Entre eles destacam-se: presença de metástases, idade, e capacidade funcional. Os pacientes mais idosos, com metástases e pior capacidade funcional, apresentam maiores chances de tratamento inadequado^{3,11}.

Não relacionadas à avaliação da dor e não menos importantes são as barreiras advindas da deficiente educação e formação dos profissionais da saúde, cujas falhas seriam associadas ao modelo de assistência adotado, que é geralmente baseado na doença; às dificuldades na avaliação da dor; à falta de conhecimento sobre a farmacologia dos opioides, conversão, equianalgesia e rotação; ao uso inadequado de adjuvantes; ao diagnóstico e tratamento inadequado dos eventos adversos; ao medo dos eventos adversos dos opioides, tolerância analgésica e vício; à falta de prioridade no tratamento da dor e outros sintomas associados, tais como sono, fadiga e depressão; ao estabelecimento do plano analgésico baseado no prognóstico e não na intensidade da dor; à precária documentação do medicamento, dose, intervalo entre doses, dor incidental (tipo *breakthrough*) e uso de laxantes; e por fim, às dificuldades no seguimento e intervalos para reavaliação da dor e dos tratamentos propostos¹².

Além dos fatores acima citados, a discrepância entre a avaliação da dor feita pelo médico e pelo paciente foi também identificada como fator de alto risco para o controle inadequado^{11,13}. É bem conhecida, também, a relutância dos pacientes em relatarem suas próprias dores. Uma das explicações para esta dificuldade parece ser o desejo dos pacientes que seus oncologistas se focalizem estritamente no tratamento da doen-

ça de base e não percam tempo com outras queixas menos importantes¹⁴. No Brasil, os médicos referem que a qualidade do cuidado de pacientes com dor e em cuidados paliativos está relacionada aos anos de experiência dos profissionais no cuidado de pacientes com dor¹⁵.

A ansiedade dos médicos em relação a cometer um erro no uso de opioides parece ser muito maior do que a preocupação com o uso de outros fármacos com potência equivalente e com efeitos colaterais julgados igualmente perigosos. Tal ansiedade é extensiva a todos da equipe de saúde. Além disto, enfermeiros, temendo as complicações, por vezes não seguem estritamente a prescrição do médico, fazendo parcialmente o recomendado¹⁶. Desta forma, para alcançar um adequado controle da dor é necessário o treinamento e conscientização de toda a equipe multiprofissional.

A dor do tipo *breakthrough* é frequentemente subtratada, gerando um sofrimento desnecessário aos pacientes com dor crônica. São várias as barreiras ao tratamento adequado, sendo que as maiores dificuldades são atribuídas a fatores profissionais, do sistema de saúde ou do próprio paciente^{17,18}.

Em relação aos pacientes, muitos não relatam dor do tipo *breakthrough*, geralmente devido a medo da piora ou progressão da doença, ou ainda com medo que o seu médico se “distraia” do foco do tratamento da doença de base. Alguns temem os efeitos adversos que a terapia pode gerar^{17,19}. Em algumas situações, apesar da prescrição de opioides como dose resgate para o tratamento da dor do tipo *breakthrough*, alguns pacientes não fazem uso devido ao medo da overdose, medo de tornarem-se viciados e desconhecimento de que a dor do tipo *breakthrough* é uma dor diferente da dor de base e que deve ser adequadamente tratada¹⁹.

No Brasil, o tipo de instituição, a localização e a disponibilidade de opioides também determinam a qualidade do tratamento de pacientes com dor, especialmente daqueles em cuidados

paliativos. Os médicos brasileiros que trabalham em serviços privados e nas capitais classificam a qualidade da assistência significativamente superior a dos que atuam em instituições públicas e no interior¹⁵.

A política de saúde pública, assim como pode contribuir satisfatoriamente para o alívio da dor em um país, pode se transformar em uma barreira a esse tratamento. No Brasil, ainda não existe uma política de saúde pública que atenda, satisfatoriamente, as necessidades de um paciente com dor oncológica. Observam-se, ainda, grandes restrições na dispensação de analgésicos opioides e poucos serviços públicos, nos dias de hoje, fornecendo, gratuitamente, fármacos para esse fim²⁰, apesar da existência de portaria do Ministério de Saúde (Nº 859 de 2002) regulamentando a dispensação gratuita de morfina, metadona e codeína.

O desafio no presente momento é aumentar a consciência dos médicos e demais profissionais de saúde sobre a importância de reconhecer, avaliar e tratar ativamente a dor aguda ou crônica, advinda do câncer, de forma adequada. É necessário que os profissionais sejam capazes de identificar os fatores de risco associados à ocorrência e piora da dor, quais os melhores tratamentos e qual a melhor forma de tratar cada um dos pacientes individualmente e como assegurar o acesso destes aos tratamentos e à prevenção de danos.

1.2. Epidemiologia do câncer

1.2.1. Incidência em adultos

1.2.1.1. Panorama mundial

As maiores taxas de incidência de câncer são encontradas nos países desenvolvidos (Estados Unidos, Itália, Austrália, Alemanha, Canadá e França), enquanto nos países em desenvolvimento, as taxas mais elevadas encontram-se nos países africanos e no leste asiático. Estimava-se em 2003 que a prevalência mundial era de 24,4 milhões de casos. Se a tendência atual não se modificar, prevê-se que em 20 anos a incidência aumentará em cerca de 50%²¹.

No ano de 2008, em todo o mundo houve aproximadamente 12,5 milhões de novos casos de câncer e um registro de 7,6 milhões de casos de morte²² (Tabela 1).

O tipo de câncer mais comum em todo o mundo em ambos os sexos é o de pulmão. Até 2008, foi estimado um aumento de 1,61 milhões (12,7%) de casos, com mortalidade em torno 1,38 milhões ao ano (18,2% do total)²⁴. A incidência é geralmente maior em homens (37,5/100.000) do que em mulheres (10,8/100.000), representando nos países desenvolvidos, 52% dos casos novos estimados no mundo²¹. Seguem-se ao câncer de pulmão, o de mama feminino, com aproximadamente 1 milhão de casos novos por ano, câncer de cólon e reto, com

Tabela 1 - Algumas características sobre os pacientes com câncer²³

Mundo	Masculino	Feminino	Ambos
População (Mil)	3.402.841	3.347.220	6.750.061
Número de novos casos (Mil)	6.639,4	6,5	12678,0
Risco de adquirir câncer antes dos 75 anos de idade (%)	21,2	16,5	18,7
Número de mortes por câncer (Mil)	4225,7	3345,8	7571,5
Risco de morte por câncer antes dos 75 anos de idade (%)	13,4	9,1	11,2
5 tipos mais frequentes	Pulmão Próstata Colorretal Estômago Fígado	Mama Colorectum Colo Uterino Pulmão Estômago	Pulmão Mama Colorretal Estômago Próstata

cerca de 940 mil casos novos, e o de estômago, com 870 mil casos novos²¹.

1.2.1.2. Panorama no Brasil

A incidência de câncer está baseada no período de 1991-2001, quando foi observada a maior taxa em homens da cidade de São Paulo (1997-1998; 391/100.000) e em mulheres no Distrito Federal (1996-1998; 374,9/100.000). Na população masculina, os tumores mais frequentes foram próstata, pulmão, estômago, cólon e reto e esôfago e na população feminina predominou o câncer de mama, seguido pelo câncer de colo uterino, cólon e reto, pulmão e estômago²⁵.

A estimativa no Brasil para 2010 é de 236.240 casos novos de câncer para o sexo masculino e 253.030 para o feminino. Estima-se que o câncer de pele do tipo não melanoma (114 mil casos novos) seja o mais incidente na população brasileira, seguido pelos tumores de próstata (52 mil), mama (49 mil), cólon e reto (28 mil), pulmão (28 mil), estômago (21 mil) e colo do útero (18 mil)²¹.

1.2.2. Incidência na criança e no adolescente

1.2.2.1. Panorama no mundo

Na Europa, informações do projeto ACCIS (Automated Childhood Cancer Information) relatam uma taxa média de incidência ajustada por idade, pela população padrão mundial de 1966, de 140 casos novos por 1.000.000 de crianças entre 0 e 14 anos e de 157 casos novos por 1.000.000 de crianças e adolescentes entre 0 e 19 anos²⁶.

Nos Estados Unidos, em um estudo realizado entre 2001 e 2003 foi observada uma taxa média de incidência ajustada por idade de 165,92 por milhão de casos em crianças e adolescentes. Para o sexo masculino, a incidência média foi de 174,28 por milhão e no sexo feminino 157,14 por milhão²⁷.

1.2.2.2. Panorama no Brasil

No Brasil, o câncer infanto-juvenil é consi-

derado raro quando comparado com os tumores do adulto, correspondendo a 2%-3%. Estimativa realizada pelo Instituto Nacional de Câncer (INCA)²⁸ para o biênio 2008/09 revela que ocorrerão cerca de 9.890 casos por ano em crianças e adolescentes com até 18 anos de idade.

1.3. A dor no paciente com câncer

A prevalência e a intensidade da dor no câncer variam de acordo com a localização do tumor, com a presença de metástases e com o estágio de evolução da neoplasia (Pimenta et al., 1997)²⁹. Além disso, também há relação da prevalência de dor com a gravidade da doença e sua extensão³⁰.

1.3.1. Relação entre o tipo de câncer e a prevalência da dor oncológica

Este é um tema controverso, sendo que em alguns estudos não mostram associação entre a dor e a localização do tumor¹³. Outros mostram relação entre o tipo de neoplasia e a prevalência de dor, sendo que esta se apresenta mais prevalente no câncer ósseo e no câncer de pâncreas e menos frequente nas neoplasias hematológicas³¹. Além da dor, os tumores que envolvem estruturas ósseas ou que ocasionam distensão da cápsula de vísceras, como o pâncreas e o fígado, e os carcinomas de cabeça e pescoço, entre outros, são referidos como potencialmente causadores de dor intensa^{32,33}.

Apesar de existirem divergências na literatura especializada quanto à prevalência da dor em pacientes com doenças metastáticas³⁴, no caso da dor óssea, geralmente devido à metástase, a dor parece não depender da origem da neoplasia^{35,36}. É interessante realçar que as metástases ósseas são comuns no câncer de próstata, pulmão e mama³⁷.

1.4. Epidemiologia da dor no câncer

O conhecimento da epidemiologia da dor no câncer é útil na compreensão da relação da dor

com a neoplasia, na identificação das síndromes algicas e também para entender os mecanismos que podem estar sustentando a dor. A dor pode ser decorrente do próprio câncer em si ou dos tratamentos associados, e também pode indicar recorrência ou progressão do tumor. Esse sintoma faz parte do quadro clínico no momento do diagnóstico do câncer, e numerosas síndromes foram descritas envolvendo diversos mecanismos fisiopatológicos e etiológicos. Dentre os mecanismos, há evidências de que a dor está envolvida com lesão de tecidos nervosos e que também é sustentada pelo comportamento aberrante de processamento somatosensitivo periférico e/ou central³⁸.

Sua etiologia é variada e envolve diversos mecanismos fisiopatológicos, tendo sido identificadas diversas síndromes dolorosas³⁸. Apesar de, geralmente, não ser possível claramente identificar os mecanismos causadores da dor, convencionou-se classificá-los com base no mecanismo predominante identificado a partir das características da dor, do relato do paciente, do exame físico e dos exames laboratoriais e radiológicos. Assim, a dor oncológica, a exemplo dos outros tipos de dor, é classificada como nociceptiva, neuropática e mista. Além disto, temporalmente pode ser aguda ou crônica³⁹.

Um estudo multicêntrico realizado com pacientes com dor oncológica constatou que 92,5% tinham uma ou mais dores causadas diretamente pelo câncer e 20,8% tinham dor causada pelo tratamento³⁸.

1.4.1. Dor oncológica e suas variações

A dor é bastante prevalente em pacientes com câncer, sendo relatada por 40% a 70% destes³⁸⁻⁴³. A maioria das dores em pacientes com câncer resulta de uma a três causas principais: diretamente relacionada ao tumor, indiretamente relacionada ao tumor e relacionada à terapia antitumoral. Além disto, alguns pacientes podem ter dor não relacionada ao tumor e nem à terapia antineoplásica⁴⁴. Em países em desen-

volvimento, apenas um pequeno percentual destes indivíduos consegue alívio parcial ou completo de dor, com variações percentuais entre 21% e 43,6%^{41,42,45,46}. Em países desenvolvidos, este percentual varia de 57,2% a 88%^{47,48}.

A *dor aguda* geralmente tem uma duração previsível, sendo autolimitada e facilmente diagnosticada, podendo ocorrer durante e após alguns procedimentos diagnósticos e alguns tratamentos antineoplásicos, especialmente os cirúrgicos, os sistêmicos (quimioterápico e outros) e a radioterapia^{49,50}.

A *dor crônica*, por sua vez, geralmente tem duração indeterminada, não é autolimitada, sendo mais comumente decorrente de efeito direto do tumor^{49,50}. Além disso, *dor crônica* foi conceituada como dor prolongada resultante de inflamação tecidual persistente (ex.: distensão da cápsula hepática), perda tecidual (ex.: amputação ou remoção cirúrgica) e/ou lesão neuropática (ex.: pós-cirúrgica, lesão actínica pós-radioterapia etc.) que induzem a persistentes alterações no sistema nervoso periférico ou central e à manutenção dos mecanismos de dor⁵¹. O conceito de *dor crônica oncológica* adotado nesta revisão não é baseado apenas no padrão temporal de duração da dor, mas principalmente no mecanismo.

O termo *dor nociceptiva* é aplicado quando a dor é concomitante a dano tecidual, associada com lesão visceral e/ou somática identificável. A *dor neuropática* é aquela em que há evidência de sua associação com lesão de estruturas nervosas periféricas ou centrais, e é mantida por processos somatosensitivos aberrantes⁵². A *dor idiopática* é percebida por ser excessiva em relação à extensão da doença orgânica e os pacientes neste quadro geralmente apresentam distúrbios afetivos e comportamentais⁴⁹.

Além disso, a *dor oncológica* pode ser contínua ou intermitente, e diferentemente de outras afecções dolorosas, pode ser acompanhada por dor incidental ou episódica, atualmente conhecida como *dor tipo breakthrough*⁵³.

Dor do tipo *breakthrough* é relatada por 64,8% a 93% dos pacientes em cuidados paliativos^{54,55}. Os episódios desse tipo de dor são decorrentes de dor somática em 46% a 67,4% das vezes, de dor visceral em 30% a 55,8%, de dor neuropática em 10% a 73%, de dor óssea em 72,8% e de etiologia mista em 16% dos pacientes com câncer^{54,56}.

1.4.2. Panorama mundial

Apesar da dor oncológica ser atualmente melhor identificada do que a dor crônica não-tumoral, os diagnósticos ainda são insuficientes perante sua prevalência⁵⁷. Os estudos internacionais mostram que são preditores de dor intensa: dor incidental (tipo *breakthrough*), somática e grau de funcionalidade baixa. Porém, as características são muito heterogêneas entre os países³⁸. Em geral, 92,5% dos pacientes apresentam dor diretamente relacionada ao câncer, cerca de 20,8% apresentam dor devido ao tratamento e 2,3% outras dores não diretamente relacionadas³⁸. Em cerca de 78% dos pacientes internados e 62% dos ambulatoriais que apresentavam dor, esta estava envolvida com o tumor propriamente dito⁵⁸. Um quarto dos indivíduos apresentou duas ou mais dores, sendo que a média de duração da dor foi 5,9 meses e a intensidade frequentemente alta (66,7% reportaram dor intensa, maior que sete pela escala numérica de dor)⁵⁹. A idade média dos doentes com dor é de 50-60 anos, e as mulheres são mais afetadas (56%)^{38,60,61}. Há também diferenças éticas entre os grupos e os estudos⁶¹.

1.4.3. Panorama no Brasil

No Brasil, a prevalência da dor é de aproximadamente 62% a 90%, dependendo da fase da doença, sendo intensa em 30% dos pacientes em tratamento e em 60% a 90% dos pacientes com câncer avançado^{62,63}. Infelizmente, mais que 60% destes pacientes têm sua dor tratada inadequadamente^{3,62}. A maior parte dos pacientes também apresenta dor diretamente relaciona-

da ao câncer (46% a 92%), entre os demais pacientes 12% a 29% apresentam dor indiretamente relacionada ao câncer e 5% a 20% relacionada ao tratamento antineoplásico⁶³.

1.4.4. Dor oncológica por tipo de câncer

Em geral, a dor no câncer apresenta intensidade e frequência elevadas (mais de 50% dos indivíduos), independentemente do diagnóstico tumoral, porém sua prevalência é um pouco maior no câncer de cabeça e pescoço⁵⁹. A dor parece estar mais presente de acordo com os seguintes diagnósticos: pulmão (18,1%), mama (13,4%), cabeça e pescoço (10,2%), estômago, esôfago ou pâncreas (9,6%), colorretal (9,5%), útero (6,6%), próstata (6,0%), leucemia e linfomas (3,9%) e outros (22,7%)³⁸. A localização da dor está relacionada com a localização do tumor, porém não parece haver relação entre localização e intensidade de dor³⁸. Ver quadro no capítulo 2 para mais detalhes sobre esse tópico.

1.5. Dor oncológica por momento da evolução da doença

1.5.1. Diretamente relacionado ao câncer: do pré-diagnóstico/diagnóstico ao tratamento

Quando a dor é o motivo de procura por atendimento, e ainda não foi relacionada com o câncer, ela é tipicamente aguda, ou seja, de início recente e pode ser o sintoma inicial que leva o paciente a procurar atendimento médico ou odontológico. É indispensável que o câncer seja incluído no diagnóstico diferencial de dor a esclarecer, principalmente quando persistente. Embora os estudos sobre dor como manifestação inicial do câncer sejam escassos⁶⁴, são inúmeros os relatos de casos clínicos mostrando que neoplasias são confundidas com outras dores benignas, como dor de dente, dor facial atípica, dor neuropática ou dores crânio-faciais benignas⁶⁵⁻⁶⁷.

Cuffari e col., em 2006⁶⁴, apresentaram estudo retrospectivo em amostra de 1400 pacien-

tes com câncer de boca. Observaram que cerca de 20% dos pacientes procuraram atendimento devido a queixas de dor em diferentes regiões da boca; foram 12 tipos diferentes de queixas de dor. A localização da dor dependeu da região acometida e do estágio do tumor, sendo que língua e assoalho de boca foram regiões estatisticamente relacionadas à presença de dor. Ainda que a dor estivesse presente nos estágios avançados da doença, em cerca de 10% dos pacientes ela ocorreu nos estágios iniciais.

1.5.2. Relacionada ao tratamento

O tratamento do tumor é a principal causa de dor neuropática relacionada ao câncer, principalmente devido ao uso de medicamentos na quimioterapia ou ainda pela radioterapia⁵⁸. A dor relacionada ao tratamento apresenta-se em cerca de 19% dos pacientes hospitalizados e 25% dos pacientes ambulatoriais⁵⁸.

Radioterapia (RTX): quanto associada à cirurgia para tratamento do câncer de mama, ocorre aumento das queixas de dor persistente pós-operatória⁶⁸.

Quimioterapia (QT): muitos quimioterápicos podem estar envolvidos na neuropatia devido ao tratamento do câncer, incluindo oxaliplatina, carboplatina, cisplatina, paclitaxel, docetaxel, bortezomibe, lenalidomida, talidomida e alcaloides da vinca, e dependem da dose e dos esquemas terapêuticos. Considerando que cerca de 50% dos pacientes submetidos à quimioterapia podem apresentar dor neuropática decorrente da mesma, os custos nos EUA para o tratamento destes indivíduos chegariam a 2,3 bilhões de dólares⁵⁸.

Cirurgia: após a cirurgia, além da dor inflamatória pós-operatória, pode ocorrer persistência de dor por diversas causas. Foi observada dor pós-mastectomia em 47% das mulheres, e sua presença esteve associada à maior dor em áreas distantes da cirurgia⁶⁹.

Imunoterapia: tem sido usada no tratamento do câncer para estimular o sistema imunoló-

gico do paciente a reagir contra a doença. São frequentes os efeitos colaterais, como calafrios, fadiga, febre, náusea, dor lombar, dor articular e cefaleia⁷⁰.

Mucosite: esta é uma inflamação e ulcerações extremamente dolorosas e bastante frequentes que pode ocorrer após radioterapia e ou quimioterapia. Ocorre em 20% a 40% dos pacientes tratados somente com quimioterapia e em até 50% dos pacientes que recebem a combinação de radioterapia e quimioterapia, especialmente em câncer de cabeça e pescoço⁷¹.

1.5.3. Em seguimento (pós-tratamento) - sobreviventes

Com doença avançada:

Doentes com câncer avançado em cuidados paliativos apresentam como principal queixa a dor, e esta não se associa a nenhum tipo de câncer específico, assim como também não se associa com necessidades de cuidados específicos⁷². Sua prevalência é em mais de 75% dos doentes, e através dos protocolos da Organização Mundial de Saúde, é possível controlá-la em mais de 90% dos casos⁷³. Chega a 86% em alguns estudos⁷⁴. A dor em doentes avançados frequentemente é do tipo incidental *tipo breakthrough*⁷⁵, associada a idades mais avançadas, estresse emocional e dor do tipo neuropática⁷⁴.

1.5.4. Dor não relacionada ao câncer

Cerca de 3% a 13% dos pacientes com câncer apresentam dor devido a outras causas não relacionadas ao câncer em si⁵⁸.

1.5.5. Morbidades associadas

Os dados são escassos e encontram-se incluídos no item anterior.

1.6. Dor oncológica por mecanismos de dor

Há um número muito alto de tipos de dor que foram identificados em doentes com cân-

cer, muitas vezes sobrepostos, sendo que um único diagnóstico de dor esteve presente em 75,2%, dois diagnósticos em 17,1%, e três ou mais diagnósticos em 7,7%³⁸. É importante salientar que, embora os mecanismos de dor possam ser diferenciados, é muito comum que haja uma associação dos mesmos nos doentes com câncer⁵⁸, e a associação mais comum é da dor somática com a neuropática⁷⁶.

1.6.1. Nociceção

Dor por nociceção apresenta prevalência de cerca de 71,6% nos doentes com câncer³⁸. Dentre elas, a dor músculo-esquelética é a mais frequente.

Músculo-esquelética: a dor músculo-esquelética apresenta-se frequentemente em doentes com câncer, sendo um preditor de mortalidade, especialmente quando localizada nas pernas e/ou costas⁷⁷. Esteve presente em 45,4% dos pacientes em um estudo na Árabia Saudita, sendo que foi o principal diagnóstico, seguindo de neuralgia dolorosa (15,6%), cefaleia (9,7%), dor diretamente relacionada ao câncer (8,7%) e cervicobraquialgia (8,1%)⁷⁶.

1.6.2. Neuropática

Apresenta prevalência de 33% a 39,7%, e sua principal etiologia é a lesão de nervos periféricos em 27,8%^{38,78}. Trata-se de uma consequência comum do câncer e resulta frequentemente da administração de fármacos durante o tratamento, radioterapia ou ainda pela infiltração metastática do tumor em tecido nervoso⁵⁸. Cerca de 15% a 20% de pacientes com câncer de mama podem apresentar plexopatia braquial, sendo que em 30% a 40% destes a dor está associada à infiltração tumoral dos plexos braquiais⁵⁸.

1.6.3. Mista

Trata-se do mecanismo fisiopatológico mais comum da dor no câncer, sendo que, dentre elas, as dores de origem óssea e as viscerais são mais frequentes.

Óssea ou articular: apresenta prevalência de 41,7%³⁸.

Visceral: apresenta prevalência de 34,7%, sendo que a principal causa está relacionada à infiltração de tecidos moles pelas células tumorais em 28,3%³⁸.

1.7. Dor oncológica em relação ao tempo

1.7.1. Dor persistente

A dor persistente é bastante comum após o tratamento cirúrgico do câncer, e está relacionada às características do paciente, características do tumor e natureza do procedimento cirúrgico⁶⁸. Pode estar acompanhada de anormalidades sensitivas que indicam caráter neuropático⁶⁸. Esteve presente em 47% das pacientes submetidas à cirurgia de câncer de mama, e foi associada à idade mais jovem, radioterapia e à remoção de linfonodos axilares⁶⁸.

1.7.2. Dor tipo *breakthrough*

Apresenta prevalência de 30% a 86% dos pacientes com câncer nos países europeus, América do Norte e Austrália^{38,73,78}. Porém, quando presente nos pacientes com câncer não é tão previsível do que nos outros doentes⁷⁸. Os episódios estão associados à dor somática em 46% a 50% dos casos, à dor visceral em 25% a 30%, à dor neuropática em 10% e à dor de etiologia mista em 16%-20% dos doentes⁷⁹.

Conclusão

Embora exista um grande número de dados sobre a prevalência da dor no câncer, eles ainda são genéricos e não contemplam adequadamente cada subtipo de dor. Além disso, cada região do corpo tem características próprias e certamente, nem sempre os dados de outra região se aplicam a ela. Com a preocupação crescente sobre o diagnóstico e o tratamento da dor em pacientes com câncer, é necessário que os especialistas identifiquem gradativamente as causas

mais comuns da dor, seja pelo câncer ou não, de modo que a terapêutica escolhida seja eficaz.

Entretanto, os dados disponíveis já permitem uma visão global do problema de modo a auxiliar na escolha terapêutica e controlar adequadamente a dor no paciente com câncer.

Referências

1. Stjernsward J, Stanley K, Henderson C. Cancer control: introduction to a series of reports on strategies and approaches. *Bulletin of the World Health Organization* 1986; 64(1):69-71.
2. O'Mahony S, Goulet J, Kornblith A, Abbatiello G, Clarke B, Kless-Siegel S, Breitbart W, Payne R. Desire for hastened death, cancer pain and depression: report of a longitudinal observational study. *J Pain Symptom Manage*. 2005 May; 29(5):446-57.
3. Ferreira KASL, Kimura M, Teixeira MJ, Nobrega JCM, editors. Preditores de controle inadequado da dor entre pacientes com dor oncológica. 7º Congresso Brasileiro de Dor; 2006; Gramado. *Revista Dor: pesquisa, clínica e terapêutica*.
4. Wilson KG, Chochinov HM, Allard P, Chary S, Gagnon PR, Macmillan K, De Luca M, O'Shea F, Kuhl D, Fainsinger RL. Prevalence and correlates of pain in the Canadian National Palliative Care Survey. *Pain Res Manag*. 2009 Sep-Oct; 14(5):365-70.
5. Karen O. Anderson. Assessment Tools for the Evaluation of Pain in the Oncology Patient. *Current Pain and Headache Reports* 2007, 11: 259-264.
6. Zech DF, Grond S, Lynch J, Hertel D, Lehmann K. Validation of World Health Organization Guidelines for cancer pain relief: a 10-year prospective study. *Pain* 1995, 63:65-76.
7. Clausen TG. International opioid consumption. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41:162-165.
8. Van den Beuken-van Everdingen MHJ, de Rijke JM, Kessels AG, Schouten HC, van Kleef M, Patijn J. The prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Annals of Oncology* 2007, 18:1437-1449.
9. Alves-Neto, O. Acesso da população aos opioides: problema global? Soluções locais? In: Cavalcanti IL, Cantinho FAF e Assad AR. *Medicina Perioperatória - pré-operatório, anestesia, reanimação, pós-operatório e tratamento da dor*. SAERJ, Rio de Janeiro, 2006, 1165-1172.
10. Pimenta CAM. Aspectos culturais, afetivos e terapêuticos relacionadas à dor no câncer. São Paulo: Universidade de São Paulo; 1995.
11. Larue F, Colleau S, Brasseur L, Cleeland C. Multicentre study of cancer pain and its treatment in France. *BMJ*. 1995 Apr; 310(6986):1034-7.
12. Davis M, Walsh D. Epidemiology of cancer pain and factors influencing poor pain control. *Am J Hosp Palliat Care*. 2004 Mar-Apr; 21(2):137-42.
13. Cleeland CS, Gonin R, Hatfield AK, Edmonson JH, Blum RH, et al. Pain and its treatment in outpatients with metastatic cancer. *N Engl J Med* 1994, 330:592-596.
14. Anderson KO, Mendoza TR, Valero V, Richman SP, Russell C, Hurley J et al. Cancer pain management among underserved minority outpatients: perceived needs and barriers to optimal control. *Cancer* 2002, 94:2295-2304.
15. Vigil I, Aday L, Lima L, Cleeland C. What predicts the quality of advanced cancer care in Latin America? A look at five countries: Argentina, Brazil, Cuba, Mexico, and Peru. *J Pain Symptom Manage*. 2007 Sep; 34(3):315-27.
16. Daut AW, Hadlich E, Facin MA, Aprato RMS, Pereira RP. Opioides no manejo da dor – uso correto ou subestimado? Dados de um hospital universitário. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 1998; 44(2):4.
17. Payne R. Recognition and diagnosis of breakthrough pain. *Pain Med*. 2007; 8 Suppl 1:S3-7.
18. Ferrell BR, Juarez G, Borneman T. Use of routine and breakthrough analgesia in home care. *Oncol Nurs Forum*. 1999; 26(10):1655-61.
19. Davies AN, Vriens J, Kennett A, McTaggart M. An observational study of oncology patients' utilization of breakthrough pain medication. *J Pain Symptom Manage*. 2008; 35(4):406-11.
20. Melo ITV, Pinto Filho WA. *Dor no Câncer*. Em: Alves Neto O et al. *Dor Princípios e Prática*. Artes Médicas, Porto Alegre, 2009, 792-804.
21. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. *Estimativa 2010: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer*. Rio de Janeiro: INCA, 2009.98 p.
22. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. *Globocan 2008. Cancer Incidence and Mortality Worldwide in 2008*. [online]. 2010 julho 04:[1 tela] [citado em 4 de julho de 2010]. Disponível em: <http://globocan.iarc.fr/factsheets/cancers/all.asp>
23. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. *Globocan 2008. Cancer Incidence and Mortality Worldwide in 2008*. [online]. 2010 julho 04:[1 tela] [citado em 4 de julho de 2010]. Disponível em: <http://globocan.iarc.fr/factsheets/populations/factsheet.asp?uno=900>
24. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. *Globocan 2008. Cancer Incidence and Mortality Worldwide in 2008*. [online]. 2010 julho 04:[1 tela] [citado em 4 de julho de 2010]. Disponível em: <http://globocan.iarc.fr/factsheets/cancers/lung.asp>
25. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. *Câncer no Brasil: dados dos registros de base populacional, volume 3*. – Rio de Janeiro: INCA, 2003. 208p. 2010 julho 04:[1 tela] [citado em 4 de julho de 2010]. Disponível em: <http://>

- www.inca.gov.br/regpop/2003/versaofinal.pdf
26. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Kaatsch P, Berrino F, Coeberg JW, Lacour B, Parkin DM. Geographical patterns and time trends of cancer incidence and survival among children and adolescents in Europe since the 1970s (the ACCIS project): an epidemiological study. *Lancet*. 2004; 364:2097-105.
 27. Li J, Thompson TD, Miller JW, Pollack LA, Stewart, SL. Cancer incidence among children and adolescents in the United States, 2001-2003. *Pediatrics*. 2008; 121(6):1470-7.
 28. Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Coordenação de Prevenção e Vigilância de Câncer. Câncer da criança e adolescente no Brasil: dados dos registros de base populacional e de mortalidade. Instituto Nacional de Câncer. Rio de Janeiro: INCA, 2008. 220 p. 2010 julho 08:[1 tela] [citado em 8 de julho de 2010]. Disponível em: http://www.inca.gov.br/tumores_infantis/pdf/livro_tumores_infantis_0904.pdf
 29. Pimenta CAM, Koizumi MS, Teixeira MJ. Dor no doente com câncer: características e controle. *Revista Brasileira de Cancerologia*. 1997;43(1). Disponível em: http://www.inca.gov.br/rbc/n_43/v01/artigo2_comp_eto.html.
 30. McKegney FP, Bailey LR, Yates JW. Prediction and management of pain in patients with advanced cancer. *Gen Hosp Psychiatry* 1981; 3:95:101.
 31. Greenwald HP, Bonica JJ, Bergner M. The prevalence of pain in four cancers. *Cancer* 1987; 60:2563-2569.
 32. Foley, K. M. Supportive care and the quality of life of cancer patient. In: DeVITTA, V.T. et al. *Cancer: principles & practice of oncology*. 4.ed. Philadelphia, Lippincott 64: 2417-48, 1993.
 33. Spiegel, D.; Bloom, J.R. Pain in metastatic breast cancer. *Cancer* 52 (2): 341-5, 1983.
 34. Ferreira, Karine Azevedo São Leão. Dor e qualidade de vida relacionada à saúde de pacientes com câncer: influência das citocinas pró-inflamatórias TNF- α , IL-6, IL-8 e IL-1 α . Tese de Doutorado. São Paulo, 2008.
 35. Foley KM. Pain syndromes in patients with cancer. In: Bonica JJ, Ventafridda V, eds. *Advances in Pain Research and Therapy*, vol. 2. New York: Raven, 1979; 59-75.
 36. Portenoy RK. Cancer pain. *Epidemiology and syndromes*. *Cancer*. 1989 Jun 1; 63(11 Suppl):2298-307.
 37. Pannuti E, Rossi AP, Marraro D. Natural history of cancer pain. In: Twycross RG, Ventafridda V, eds. *The Continuing Care of Terminal Cancer Patients*. New York Pergamon, 1980; 75-89.
 38. Caraceni A, Portenoy R. An international survey of cancer pain characteristics and syndromes. IASP Task Force on Cancer Pain. *International Association for the Study of Pain*. *Pain*. 1999 Sep; 82(3):263-74.
 39. Portenoy R. Cancer pain: pathophysiology and syndromes. *Lancet*. 1992 Apr; 339(8800):1026-31.
 40. Larue F, Colleau SM, Brasseur L, Cleeland CS. Multicentre study of cancer pain and its treatment in France. *BMJ*. 1995 Apr 22; 310(6986):1034-7.
 41. Reyes-Gibby C, Ba Duc N, Phi Yen N, Hoai Nga N, Van Tran T, Guo H, et al. Status of cancer pain in Hanoi, Vietnam: A hospital-wide survey in a tertiary cancer treatment center. *J Pain Symptom Manage*. 2006 May; 31(5):431-9.
 42. Yun Y, Heo D, Lee I, Jeong H, Kim H, Kim S, et al. Multicenter study of pain and its management in patients with advanced cancer in Korea. *J Pain Symptom Manage*. 2003 May; 25(5):430-7.
 43. Henry DH, Viswanathan HN, Elkin EP, Traina S, Wade S, Cella D. Symptoms and treatment burden associated with cancer treatment: results from a cross-sectional national survey in the U.S. *Support Care Cancer*. 2008 Jan; 9.
 44. Fitzgibbon D, Chapman C. Cancer Pain: assessment and diagnosis. In: Loeser J, editor. *Bonica's Management of Pain*. 3 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.
 45. Beck S, Falkson G. Prevalence and management of cancer pain in South Africa. *Pain*. 2001 Oct; 94(1):75-84.
 46. Cohen M, Musgrave C, Munsell M, Mendoza T, Gips M. The cancer pain experience of Israeli and American patients 65 years and older. *J Pain Symptom Manage*. 2005 Sep; 30(3):254-63.
 47. Ripamonti C, Zecca E, Brunelli C, Groff L, Boffi R, Caraceni A, et al. Pain experienced by patients hospitalized at the National Cancer Institute of Milan: research project "towards a pain-free hospital". *Tumori*. 2000 Sep-Oct; 86(5):412-8.
 48. Ripamonti C, Zecca E, Brunelli C, Groff L, Boffi R, Caraceni A, et al. Pain experienced by patients hospitalized at the National Cancer Institute of Milan: research project "towards a pain-free hospital". *Tumori*. 2000 Sep-Oct; 86(5):412-8.
 49. Cherny NI. Cancer pain: principles of assessment and syndromes. In: Berger A, Portenoy R, Weissman D, editors. *Principles & Practice of Palliative Care & Supportive Oncology*. 2 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.
 50. Fitzgibbon D, Chapman C. Cancer Pain: assessment and diagnosis. In: Loeser J, editor. *Bonica's Management of Pain*. 3 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.
 51. Byers M, Bonica J. Peripheral pain mechanisms and nociceptor plasticity. In: Loeser J, Butler S, Chapman C, Turk D, editors. *Bonica's Management of Pain*. 3 ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 26-72.
 52. Asbury A, Fields H. Pain due to peripheral nerve damage: an hypothesis. *Neurology*. 1984 Dec; 34(12):1587-90.
 53. Pimenta CADM, Ferreira KASL. Dor no doente com câncer. In: Pimenta CADM, Mota DDdE, da Cruz DdALM, editors. *Dor e Cuidados Paliativos*. 1 ed. Barueri: Manole; 2006. p. 124-66.
 54. Caraceni A, Martini C, Zecca E, Portenoy R, Ashby M, Hawson G, et al. Breakthrough pain characteristics and syndromes in patients with cancer pain. *An international*

- survey. *Palliat Med.* 2004 Apr; 18(3):177-83.
55. Swanwick M, Haworth M, Lennard R. The prevalence of episodic pain in cancer: a survey of hospice patients on admission. *Palliat Med.* 2001 Jan;15(1):9-18.
 56. Sutton L, Porter L, Keefe F. Cancer pain at the end of life: a biopsychosocial perspective. *Pain.* 2002 Sep; 99(1-2):5-10.
 57. Ferreira K, Kimura M, Teixeira M, da Nóbrega J, editors. *Preditores de controle inadequado da dor entre pacientes com dor oncológica. 7º Congresso Brasileiro de Dor; 2006; Gramado. Revista Dor: pesquisa, clínica e terapêutica.*
 58. Lema MJ, Foley KM, Hausheer FH. Types and epidemiology of cancer-related neuropathic pain: the intersection of cancer pain and neuropathic pain. *The oncologist* 2010; 15(suppl2):3-8.
 59. van den Beuken-van Everdingen MH, de Rijke JM, Kessels AG, Schouten HC, van Kleef M, Patijn J. Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Ann Oncol.* 2007 Sep; 18(9):1437-49.
 60. Kaki AM. Pain clinic experience in a teaching hospital in Western, Saudi Arabia. Relationship of patient's age and gender to various types of pain. *Saudi Med J.* 2006 Dec; 27(12):1882-6.
 61. Im EO, Chee W, Guevara E, Liu Y, Lim HJ, Tsai HM, Clark M, Bender M, Suk Kim K, Hee Kim Y, Shin H. Gender and ethnic differences in cancer pain experience: a multiethnic survey in the United States. *Nurs Res.* 2007 Sep-Oct; 56(5):296-306.
 62. Pimenta CADM. *Aspectos culturais, afetivos e terapêuticos relacionadas à dor no câncer.* São Paulo: Universidade de São Paulo; 1995.
 63. BRASIL. *Cuidados paliativos oncológicos: controle da dor.* In: INCA-MS, editor. Rio de Janeiro; 2001.
 64. Cuffari L, Tesseroli de Siqueira, JT, Nemr K, et al. Pain complaint as the first symptom of oral cancer: a descriptive study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Oral Endod.* 2006; 102:56-61.
 65. Kesse W, Violaris N, Howlett DC. An unusual cause of facial pain: malignant change in a calcified pleomorphic adenoma in the deep lobe of the parotid gland. *Ear Nose Throat J.* 2003; 82(8):623-25
 66. Siqueira JT, Lin HC, Nasri C, et al. Clinical study of patients with persistent orofacial pain. *Arq Neuropsiquiatr.* 2004; 62:988-996.
 67. Nóbrega JCM, Siqueira SRDT, Siqueira JTT, Teixeira MJ. Differential diagnosis in Atypical Facial Pain. A clinical study. *Arq Neuropsiquiatr.* 2007; 65(2-A):256-261.
 68. Gärtner R, Jensen MB, Nielsen J, Ewertz M, Kroman N, Kehlet H. Prevalence of and factors associated with persistent pain following breast cancer surgery. *JAMA.* 2009 Nov 11; 302(18):1985-92.
 69. Shockney LD. Pain following breast cancer surgery: a quality-of-life issue. *Arch Surg.* 2010 Mar; 145(3):224-5.
 70. FDA - <http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/050410/page2>.
 71. Farrington M, Cullen L, Dawson C. Assessment of oral mucositis in adult and pediatric oncology patients: an evidence-based approach. *ORL Head Neck Nurs.* 2010; 28(3):8-15.
 72. Sandgren A, Fridlund B, Nyberg P, Strang P, Petersson K, Thulesius H. Symptoms, care needs and diagnosis in palliative cancer patients in acute care hospitals: a 5-year follow-up survey. *Acta Oncol.* 2010 May; 49(4):460-6.
 73. Jeba J, George R, Thangakunam B, Christopher DJ. Pain assessment and analgesic prescription for cancer patients in a medical ward: the influence of an educational intervention. *Natl Med J India.* 2009 Jul-Aug; 22(4):177-80.
 74. Fainsinger RL, Nekolaichuk C, Lawlor P, Hagen N, Bercovitch M, Fisch M, Galloway L, Kaye G, Landman W, Spruyt O, Zhukovsky D, Bruera E, Hanson J. An international multicentre validation study of a pain classification system for cancer patients. *Eur J Cancer.* 2010. In press.
 75. Bhatnagar S, Upadhyay S, Mishra S. Prevalence and characteristics of breakthrough pain in patients with head and neck cancer: a cross-sectional study. *J Palliat Med.* 2010 Mar; 13(3):291-5.
 76. Kaki AM. Pain clinic experience in a teaching hospital in Western, Saudi Arabia. Relationship of patient's age and gender to various types of pain. *Saudi Med J.* 2006 Dec; 27(12):1882-6.
 77. Jordan KP, Croft P. Mortality and cancer in patients with new musculoskeletal episodes: a cohort study. *Br J Gen Pract.* 2010 Mar; 60(572):e105-11.
 78. Portenoy RK, Bruns D, Shoemaker B, Shoemaker SA. Breakthrough pain in community-dwelling patients with cancer pain and noncancer pain, part 1: prevalence and characteristics. *J Opioid Manag.* 2010 Mar-Apr; 6(2):97-108.
 79. Rosa CP, Ferreira KASL, Teixeira MJ. Dor episódica (breakthrough pain): características, avaliação e tratamento. *Rev Visão Med Oncol - RVMO* 06:23-30, 2008.

2

Mecanismos da dor oncológica

2.1. Introdução

Estudos fisiológicos comparativos mostram que mesmo os mais primitivos organismos têm informações a respeito do ambiente que os cerca, sendo capazes de distinguir entre um meio agressivo, um indiferente e um receptivo, além de avaliar suas próprias condições. A sobrevivência do indivíduo, assim como da própria espécie, pode depender desta distinção¹. A capacidade de sentir dor habilita o ser humano a sobreviver.

Dor é uma experiência vivenciada pela quase totalidade dos seres humanos. Como sintoma ou doença, é frequentemente objeto da procura por assistência. Da análise crítica de sua expressão é que, muitas vezes, o diagnóstico é estabelecido e as estratégias terapêuticas visando ao seu controle ou à eliminação das condições causais são implementadas².

O comitê de taxonomia da Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP) conceituou dor como “experiência sensitiva e emocional desagradável decorrente ou descrita em termos de lesões teciduais reais ou potenciais”³. A dor é subjetiva; cada indivíduo aprende a descrevê-la pessoalmente baseando-se em suas experiências prévias. Dela participam mecanismos relacionados aos aspectos discriminativos, às emoções e ao simbolismo das sen-

sações em geral. Esta definição, entretanto não se aplica a crianças na fase pré-verbal do desenvolvimento do indivíduo ou a indivíduos com transtornos cognitivos ou apresentados outras condições particulares⁴.

A dor aguda sinaliza a ocorrência de lesão e, portanto, apresenta valor biológico fundamental de defesa que alerta para a ocorrência de lesão tecidual em via de se instalar ou já instalada e induz no indivíduo reações de defesa, de fuga ou de remoção do agente causal¹. Entretanto, a dor crônica despe-se desse valor biológico; corresponde a mecanismos de adaptação, especialmente músculo-esqueléticos e psicocomportamentais, que induzem incapacidade e repercussões desfavoráveis biopsicossociais².

Há estruturas especializadas, mas não específicas, para processar as informações dolorosas, de modo que, em condições especiais, unidades relacionadas ao processamento de outras modalidades ou qualidades sensitivas podem também processar informações interpretadas como dolorosas⁵. Nas queimaduras, a dor não é gerada pela hiperestimulação dos receptores para o calor e sim pelos nociceptores. Os nociceptores, por outro lado, não são insensíveis ao calor, porém, possuem limiar para o início da resposta equivalente à energia térmica 100 vezes mais intensa que a necessária para os receptores específicos⁶.

2.2. Fisiopatologia da nocicepção

Os aferentes primários nociceptivos, além de capturar e codificar informações dolorosa, liberam substâncias neurotransmissoras no ambiente tecidual que modulam a atividade dos receptores nociceptivos (nociceptores), o trofismo tecidual e o transporte de moléculas para o nervoso central (SNC). Vários peptídeos e enzimas coexistem nas mesmas fibras nervosas; a composição dos neurotransmissores parece modificar-se de acordo com o tecido e o estado funcional do órgão avaliado^{4,7}.

O primeiro passo na sequência dos eventos que originam o fenômeno sensitivo doloroso é a transformação dos estímulos ambientais químicos (ácidos, prostaglandinas, capsaicina, bradicinina), mecânicos (pressão, vibração) e ou térmicos (calor, frio, aquecimento) em potenciais de ação nos aferentes primários do sistema nervoso periférico (SNP) e que são transferidos para o SNC. O processo de transdução das informações dolorosas é limitado a uma região localizada a poucas centenas de micrômetros da terminação nervosa livre das fibras aferentes (nociceptor), especialmente amiélicas do grupo C ou mielizadas finas do tipo A. As moléculas do meio ambiente ligam-se aos canais iônicos ou aos receptores ou atuam via segundos mensageiros. Deformações mecânicas, modificação da temperatura ambiental ou ação de substâncias químicas alteram as propriedades dos nociceptores e deflagram os potenciais de receptor e estes, somados, geram os potenciais de ação^{2,8,9}.

Os nociceptores são naturalmente ativados por estímulos térmicos (vaniloides ou VR1), mecânicos e ou químicos (capsaicina, H⁺, lipídios). Entretanto, muitos são insensíveis (“nociceptores silenciosos”) e tornam-se ativados quando ocorre lesão tecidual e sua exposição a substâncias inflamatórias. Quase todos os são ativados por estímulos mecânicos: os relacionados às fibras C respondem à estimulação

mecânica, térmica e química; há mecanorreceptores relacionadas às fibras C e ativados pelo frio intenso e não pelo calor; há nociceptores químicos específicos. Admite-se que 80% a 90% das fibras nervosas do grupo C são ativadas por receptores polimodais inespecíficos; nociceptores relacionados às fibras A-d reagem à estimulação mecânica e térmica; nociceptores polimodais presentes nas fibras C reagem às estimulações térmica, mecânica e química. Canais de iônicos especialmente de Na⁺ dependentes de ATP, canais de Ca⁺⁺ ou regulados por prótons (ASIC) estão presentes praticamente em todos os neurônios do SNP, principalmente, nos aferentes nociceptivos. Os nociceptores polimodais não apresentam atividade espontânea a não ser que se tornem sensibilizados pelos mediadores da inflamação^{4,10,11}.

Quando ocorre lesão tecidual, inflamação ou lesão nervosa, os nociceptores são sensibilizados e geram dor persistente e tornam-se mais reativos a determinados estímulos ou sofrem redução de seu limiar de ativação. A sensibilização dos nociceptores depende da ação de substâncias químicas, denominadas substâncias algio gênicas, liberadas no ambiente tecidual do interior dos mastócitos e de outros leucócitos, plaquetas, vasos sanguíneos, células traumatizadas ou daquelas que participam da reparação tecidual (fibroblastos, células de Schwann, capilares) e sensibilizam ou excitam os.. Dentre elas destacam-se, a acetilcolina (Acho), a bradicinina, a histamina, a serotonina (5-HT), os leucotrienos, a substância P (sP), o fator de ativação plaquetário, as purinas, os radicais ácidos (H⁺), os íons K⁺, as prostaglandinas (PGs), especialmente a PGE₂, G₂, H₂ e I₂, o tromboxano (TBX), as citocinas (fatores tróficos, fator de necrose tumoral- α , interleucinas IL1b, IL6, IL8, fator de ativação plaquetária, interferons), o TBX A₂ o (TNE), o fator de crescimento nervoso (FCN), a adenosina monofosfatocíclica (AMPC), o óxido nítrico (NO), o ATP e o glutamato. A maioria dessas substâncias não

excita primariamente, mas reduzem o limiar de geração dos potenciais do receptorla acidose. Os mediadores inflamatórios atraem leucócitos, ativam plaquetas, desgranulam mastócitos e induzem vasodilatação e extravasamento plasmático. O edema resultante da permeação vascular causa grande impacto na transmissão bioquímica nos tecidos e reduz o limiar dos receptores mecânicos. Da sensibilização resultam a “hiperalgesia primária”, ou seja, ocorrência de hipersensibilidade à estimulação nociceptiva no local onde ocorreu a lesão e a “alodínea termomecânica primária”, ou seja, dor no local da lesão evocada por estímulos térmicos ou mecânicos com magnitude não suficiente para desencadear a sensação dolorosa nos locais sadios^{4,10,11,2}.

Quando os nociceptores são ativados, sP, neurocininas A e B e peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (PGRC), dentre outros neurotransmissores, são liberados nos tecidos pelas terminações nervosas e interagem com elementos celulares envolvidos no processo inflamatório (neutrófilos, linfócitos, plasmócitos, macrófagos) ou regenerativo (fibroblastos, células de Schwann) atraindo-os ou ativando-os, gerando vasodilatação e instalação de processo inflamatório de origem neurogênica (“inflamação neurogênica”)^{4,2,12}.

O mecanismo de sensibilização neuronal envolve a ativação de segundos mensageiros (AMP-cíclico, fosfocinase-A, fosfolipases) que aumentam a atividade dos canais iônicos, tornando a membrana neuronal mais instável; a ativação do DNA do gânglio sensitivo, do que resulta na regulação ascendente de receptores e canais iônicos na terminação nervosa; e a inflamação neurogênica^{8,13}.

As substâncias algiogênicas recrutam muitos “receptores silenciosos” em condições normais, especialmente os relacionados às fibras C. Como resultado direto e indireto das interações químicas teciduais podem ocorrer alterações secundárias nas propriedades mecânicas que perpetuam o processo degenerativo^{4,14}.

As vias nervosas aferentes primárias têm o corpo celular localizado nos gânglios sensitivos de onde as fibras emergentes seguem curso glomerular e dividem-se em ramos proximais e distais^{9,15}.

Mais de uma dezena de neuropéptides foi identificada nos gânglios das raízes sensitivas e nos aferentes primários, incluindo-se entre eles, o glutamato, aspartato sP, PGRC, octapeptídiocolecistocinina (CCCK), neurotensina, galanina, neuropeptídeo Y (NPY), substância K, somatostatina, peptídeo vasoativo intestinal (PVI), dinorfina, encefalinas, fator de liberação de corticotrofina, arginina, vasopressina, oxitocina, peptídeo liberador de gastrina, bombesina, angiotensina II, 5-HT, dopamina, tirosina, adenosina, fator de crescimento do fibroblasto, NADH-diaforase e NOS estão presentes nos aferentes primários. A maioria dos neurotransmissores é produzida nos corpos celulares dos gânglios sensitivos; nos gânglios sensitivos, há receptores opioides μ , δ e κ , de NPY1 e de CCCK. Aproximadamente 10% dos neurotransmissores é transportado ao longo da raiz proximal para a suas terminações nas lâminas do corno posterior da substância cinzenta da medula espinal (CPME) e, aproximadamente 80%, distalmente^{2,4,8,16}.

Na zona de entrada das raízes nervosas na medula espinal, os ramos proximais dos aferentes primários concentram-se em radículas e penetram na medula espinal pelas raízes posteriores¹⁷. Há aferentes primários nociceptivos recorrentes das fibras das raízes posteriores nas raízes espinais ventrais; aproximadamente 30% das fibras das raízes ventrais é amielínica e, provavelmente, nociceptiva^{9,15}.

Na medula espinal, os aferentes primários bifurcam-se em ramos rostrais e caudais e entram na constituição do trato de Lissauer, por sua vez, composto de fibras amielínicas e de menor número de fibras mielinizadas. Suas fibras originam-se dos aferentes primários (predominantes) e das projeções axonais dos neurônios localizados no CPME¹⁵.

A substância cinzenta da medula espinal pode ser dividida em dez lâminas (lâminas de Rexed), de acordo com a citoarquitetura, bioquímica das unidades celulares, atividade neuronal frente a estímulos de diferentes naturezas ou em função das fibras de projeção rostral que originam¹⁸. O CPME corresponde às seis primeiras lâminas e contém interneurônios que interferem no processamento das informações sensitivas inibindo ou facilitando a transmissão dos potenciais veiculados pelos aferentes primários para os tratos de projeção rostral. Além das aferências oriundas dos nervos periféricos destinados aos neurônios nele situados, recebe também projeções originadas no córtex cerebral, nas estruturas subcorticais e no tronco encefálico que participam do mecanismo de modulação segmentar da atividade sensitiva. A lâmina II do CPME pode ser subdividida em lâminas II interna e II externa. Juntamente com a lâmina III, a lâmina II interna constitui a “substância gelatinosa”, estrutura relacionada à modulação segmentar da dor e que recebe aferências dos aferentes primários tácteis e proprioceptivos de grosso calibre. As fibras aferentes C parecem terminar exclusivamente nas lâminas superficiais (I e II) do CPME. Os aferentes primários A-b e A- veiculam a informações captadas por receptores de limiar baixo do CPME e alcançam suas lâminas intermediárias e profundas (I, II e V). Há também projeções dos aferentes primários no CPME contralateral^{9,19,20}.

Os principais neurotransmissores excitatórios dos aferentes primários são o glutamato, o aspartato a sP, o PGRC, o CCCP, o ATP, a neurocinina A, a somatostatina, o NPY o PVI etc. O glutamato e o aspartato atuam em vários receptores incluindo-se o NMDA, o AMPA, os metabotrópicos e o cainato. No CPME há também neurônios que contém Ach, 5-HT e ou ácido gama-aminobutírico (GABA). Quando ocorre despolarização, os canais de Ca^{++} permitem que os íons Ca^{++} (especialmente dos tipos N e P) penetrem na terminação nervosa proporcio-

nando a liberação de neurotransmissores como o glutamato da membrana pré-sináptica do aferente primário^{2,4,14,18}.

Nos neurônios do CPME há um receptor para cada neuropeptídeo; cada peptídeo pode acionar vários subtipos de receptores, ou seja, para o NPY, somatostatina, bombesina, sP (ativado pelo N-metil-D-aspartato ou NMDA), neurocininas (NK) A e B, NKA e NKB (receptores NK1, NK2, NK3), glutamato (receptor NMDA, receptor ativado pelo ácido 2-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-propiónico ou AMPA, cainato, aminociclopentano-1,3-de carboxilato ou ACPD)^{4,8,11,19}.

Estímulos fracos e moderados liberam pequena quantidade de ácido glutâmico e de sP que despolarizam a membrana neuronal e geram sensação dolorosa momentânea. Quando a estimulação é intensa e prolongada, ocorre sensibilização dos neurônios com dinâmica de ativação de amplo espectro, chamados de WDR (*wide dynamic range neurons*), e dos neurônios nociceptivos específicos que, a partir deste momento passam a reagir intensamente tanto frente à estimulação nociceptiva como não nociceptiva. Como resultado, os estímulos mecânicos não nociceptivos (toque, por exemplo) passam a ser interpretados como dolorosos (“alodínea mecânica secundária”) e os estímulos nociceptivos interpretados como mais intensos (“hiperalgesia secundária”)^{10,11}.

A despolarização dos aferentes nociceptivos C libera neurotransmissores que ativam receptores metabotrópicos e ionotrópicos dos neurônios do CPME e promove a somação temporal dos estímulos; a sensibilização depende da ação de aminoácidos (ácido glutâmico ou aspártico) e de taquicinas (sP). Os receptores AMPA e cainato são acionados imediatamente após a liberação de aminoácidos excitatórios resultando em influxo de Na^{+} e K^{+} para o interior do neurônio e em despolarização rápida da membrana neuronal durante período de tempo curto, fenômeno envolvido no mecanismo de loca-

lização temporoespacial e na quantificação da dor. Após alguns segundos, ocorre ativação do receptor NMDA, canal iônico dependente de voltagem parcialmente bloqueado pelo Mg^{++} (e um pouco menos pelo Zn^{++}) que, na presença de glicina e de glutamato pode ser ativado por aminoácidos e modulado neuropeptídios (sP) e passa a atuar centenas de milissegundos após a aferência dos estímulos propiciando influxo citoplasmático de Ca^{++} e de Na^+ e efluxo de K^+ , a despolarização parcial da membrana neuronal pelo glutamato ativa os receptores NMDA e reduz o bloqueio causado pelo Mg^{++} e Zn^{++} , possibilitando o influxo de Ca^{++} para o interior do citoplasma do que resulta despolarização prolongada da membrana neuronal. O glutamato ativa também receptores metabotrópicos incluindo-se o ACPD do que resulta ativação da fosforilase-C que, por sua vez, promove a formação de segundos-mensageiros (trifosfato de inositol ou TPI_3 e diacil-glicerol ou DAG) que causam fosforilação das membranas neuronais que se tornam hiperexcitáveis. O DAG estimula a translocação da PCC para as membranas celulares e o TPI_3 libera Ca^{++} das reservas intracelulares (microsossomais) e aumenta a síntese de ácido araquidônico. O ácido araquidônico, sob a ação da cicloxigenase (COX) é transformado em PGs; a COX-2 e o RNA-mensageiro para a COX-2 podem ser induzidos nos neurônios após ativação do receptor NMDA pelo glutamato. As PGs atuam nos receptores PGD_2 e PGE_2 e na sintetase de PGD e aumentam a excitabilidade dos neurônios ativados pelos impulsos aferentes, facilitam a liberação de neurotransmissores excitatórios, reduzem a inibição bulboespinal pressináptica e comprometem a estabilidade da membrana neuronal. A sP estimula a síntese de TPI_3 e ativa os canais de Ca^{++} dependentes de voltagem; a ativação destes canais resulta na penetração de Ca^{++} para o interior do neurônio. Os íons Ca^{++} extracelulares somados aos íons Ca^{++} liberados no citoplasma pelas reservas intracelulares atuam como segundos-

mensageiros desencadeando a síntese de AMP. A ativação da fosfolipase A_2 e da PCC ligada à membrana nos neurônios nas lâminas superficiais do CMPE gera o fenômeno da despolarização lenta que mantém o *wind up* (desfecho), ou seja, o aumento da atividade neuronal decorrente da estimulação das fibras C, do que resulta prolongamento da dor após aplicação de estímulos nociceptivos e ou de baixo limiar (ativados pelas fibras A- β) em doentes com neuropatia dolorosa. A PCC remove o Mg^{++} e o Zn^{++} dos canais do receptor NMDA, aumentando sua sensibilidade do que resulta aumento da excitabilidade das membranas neuronais e interfere com a capacidade de o G- β - γ inibir a corrente de canais de Ca^{++} . A fosfatase regulada pela proteína Ca^{++} /calmodolina facilita a inibição do receptor acoplado à proteína G e o subtipo N dos canais de Ca^{++} . A inibição da calcineurina reduz o influxo de Ca^{++} . A inibição dos canais de Ca^{++} dependentes de voltagem pelo G- β - γ pode ser superada *in vitro* pela despolarização. A ativação mantida e o aumento da sensibilidade do receptor NMDA resulta em sensibilização e, conseqüentemente, em aumento do campo receptivo dos neurônios amplamente dinâmicos do CPME aos estímulos mecânicos. Ocorre também ativação da NOS. O NO e as PGs escoam-se do interior dos neurônios para o interstício e liberam quantidade maior de neurotransmissores excitatórios dos aferentes primários, fenômeno que resulta em estados hiperalgésicos de curta duração. A somação temporal induzida lentamente gera despolarização contínua e atividade neuronal espontânea e prolongada (desfecho) e exagera as reações aos estímulos mecânicos e térmicos. O desfecho constitui a fase inicial dos processos sinápticos e celulares que geram a sensibilização central. Os estímulos dolorosos induzem a expressão de proto-oncogenes como o c-fos, Krox-24, c-jun, jun-B, fos-B, MGS-1/A, MGF-1 e SRF²⁰. Os produtos proteicos dos genes imediatos atuam como terceiros mensageiros (papel trascricional) e modi-

ficam a expressão de outros genes resultando na síntese do RNA mensageiro envolvido na geração de novos canais de membrana, fatores tróficos, neuropeptídeos e enzimas que alteram prolongadamente a atividade da membrana neuronal. Como consequência, os campos receptivos dos neurônios expandem-se devido à maior efetividade das sinapses, do que resulta ampliação da área de dor, instalando-se a “hiperalgesia secundária”, ou seja, limiar ao estímulo doloroso reduzido em áreas distantes do local da lesão tecidual e em “alodínea mecânica secundária” em regiões não coincidentes com aquela que sofreu a lesão e dor referida (sensação de dor em regiões diferentes daquela que sofreu a lesão)^{4,8}.

Alguns neurônios da medula espinal participam de reflexos motores e neurovegetativos segmentares. O acionamento das unidades da coluna intermediolateral da medula espinal resulta na ativação das vias neurovegetativas simpáticas regionais e acarreta aumento da resistência vascular periférica e de vários órgãos, retenção urinária e alentecimento do trânsito intestinal. A ativação das unidades neuronais da ponta anterior da substância cinzenta da medula espinal resulta em hipertonia muscular que modifica o reflexo de flexão, gera aumento do tono e induz espasmos musculares que pode resultar em redução da expansibilidade da caixa torácica, isquemia muscular, anormalidades posturais e síndrome dolorosa miofascial^{2,8}.

A transferência das informações nociceptivas da medula espinal para estruturas encefálicas é realizada mediante vários tratos de fibras: tratos espinotalâmico, espinoreticular, espinomesencefálico, espinocervical, pós-sináptico do funículo posterior, sistema espino-ponto-amigdaliano e intracornual. O maior contingente de tratos caudorrostrais envolvidos na nocicepção localiza-se no quadrante anterior da medula espinal e suas fibras nervosas são geralmente mielinizadas e 50% de calibre fino^{2,4,21,22}.

O maior contingente das fibras do trato es-

pinotalâmico cruza a linha mediana na comisura branca anterior logo após sua emergência e desloca-se rostralmente, via quadrante anterolateral oposto da medula espinal e projeta-se nos núcleos do complexo ventrobasal, centrolateral, intralaminares e, talvez, no centro-mediano do tálamo e, menos densamente na formação reticular do bulbo, ponte e mesencéfalo, incluindo-se os núcleos gigantocelular e paragigantocelular e SCPAM; a maioria de suas fibras veicula estímulos dolorosos e não dolorosos^{21,22}.

As fibras do trato espinoreticular são homolaterais e projetam-se no núcleo gigantocelular, núcleos subcerúleo ventral e dorsal e tegmento pontino lateral, de onde a informação é transferida para os núcleos intralaminares e ventrais do tálamo e para o hipotálamo. O sistema espinoreticular está envolvido no fenômeno do despertar, contribui para a ocorrência de manifestações emocionais, afetivas e neurovegetativas associadas à dor e modula a atividade dor neurônios do CPME via sistemas de fibras rostrocaudais^{15,21}.

As fibras do trato espinomesencefálico projetam-se contralateralmente à sua origem na medula espinal na formação reticular mesencefálica, incluindo-se o subnúcleo lateral da substância cinzenta periaquedutal e o teto mesencefálico²¹.

O trato espino-ponto-amigdaliano projeta-se rostralmente, via funículo dorsolateral na região parabraquial da ponte, de onde neurônios projetam-se no complexo amigdaliano do lobo temporal e relaciona-se às reações de medo, memória, reações neurovegetativas e comportamentais (vocalização, dilatação pupilar, reações cardiorrespiratórias, congelamento) da dor²¹.

As fibras do trato espinocervical e pós-sináptico do funículo veiculam estímulos nociceptivos e não nociceptivos via quadrante lateral homolateral da medula espinal projetando-se no núcleo cervical lateral onde fazem sinap-

ses com neurônios que originam fibras que cruzam a linha média e terminam no complexo ventrobasal do tálamo, formação reticular do tronco encefálico e diencefalo²³.

As vias discriminativas do trato neoespino-talâmico projetam-se no complexo ventrobasal, grupamento nuclear posterior, núcleos intralaminares e núcleo submédio do tálamo e as espinoreticulotalâmicas, nos núcleos centromediano, centrolateral e parafascicular e componente magnocelular do corpo geniculado medial. Os campos receptivos dos neurônios envolvidos na nocicepção são amplos, frequentemente bilaterais e, comumente, multimodais. No complexo ventrobasal organização é somatotópica e seus neurônios projetam-se também com organização somatotópica nos córtices sensitivo-motores (SM) SMI e SMII. Neurônios do núcleo ventral posterolateral projetam-se também no córtex orbitário. Neurônios dos núcleos centromediano, parafascicular e intralaminares são ativados por estímulos nocivos e não nocivos aplicados em ambos os hemisférios e apresentam amplos campos receptivos. O núcleo centromediano origina projeções para o córtex cerebral via núcleo ventrolateral, ventromedial, ventral anterior e núcleos da linha média. Os núcleos da linha média projetam-se no córtex cerebral via núcleo dorsal anterior do tálamo. O grupamento nuclear talâmico posterior projeta-se na área SMII^{7,8}.

Cerca de 50% a 80% dos neurônios do núcleo gigantocelular do tronco encefálico reage à estimulação nociva, principalmente recrutada por fibras A- δ ; alguns deles reagem apenas à estimulação nociva e outros, a estímulos nocivos e não nocivos. Suas células apresentam atividade excitatória e inibitória e grandes campos receptivos e originam fibras que compõem o trato reticuloespinal e projeções rostrais para os núcleos centromediano e parafascicular do tálamo. Na formação reticular mesencefálica há neurônios que reagem à estimulação nociceptiva. Projeções reticulotalâmicas exercem

atividade inibitória nos núcleos do complexo ventrobasal talâmico. É possível que a via espinomesencefalotalâmica aumente a inibição tônica no complexo ventrobasal do tálamo. A área pontina parabraquial recebe aferências da medula espinal e origina fibras que se projetam na amígdala e, provavelmente, no tálamo e participa do processamento nociceptivo e das reações emocionais relacionadas à dor^{24,25}.

As estruturas do sistema límbico recebem aferências do núcleo ventral anterior e posteriores do tálamo e formação reticular do tronco encefálico. O hipotálamo recebe aferências da formação reticular mesencefálica, núcleo ventral anterior do tálamo e córtex frontal^{8,26}.

Poucos neurônios da área SMI reagem à estimulação nociva; na região posterior da área SMII há neurônios amplamente dinâmicos e com amplos campos receptivos que reagem à estimulação nociva bilateral; na área MSI há neurônios que reagem a estímulos somáticos inespecíficos; nas áreas de associação fronto-orbitárias há neurônios amplamente dinâmicos que reagem a estímulos nocivos e não nocivos. A tomografia por emissão de positrons revelou aumento do fluxo sanguíneo na região anterior do córtex do cíngulo, pré-frontal, áreas SMI e SMII, tálamo contralateral, ínsula, núcleo lentiforme e cerebelo após a aplicação de estímulos dolorosos²⁷.

Há projeções do núcleo submédio do tálamo medial para o córtex fronto-orbitário, região basomedial da amígdala e áreas de associação dos córtices frontal, occipital e temporal. Existem conexões recíprocas entre as áreas SMI e SMII homo e contralaterais e entre estas e os córtices MSI e parietal e sistema límbico; há conexões entre o núcleo centromediano e grupamento nuclear posterior do tálamo e estriado e projeções oriundas da área SMI para o complexo ventrobasal, grupamento nuclear posterior, núcleo parafascicular e, talvez, centromediano do tálamo exercendo atividades excitatória e inibitória. O córtex SMII projeta-se nos

núcleos do complexo ventrobasal, grupamento nuclear posterior e centromediano do tálamo. A área SMI projeta-se nos núcleos talâmicos específicos e inespecíficos. Há projeções oriundas dos córtices SM, MS e orbitário e giro temporal superior que exercem atividades excitatória e inibitória na formação reticular do tronco encefálico e dos córtices SMI e MSI nos cornos anterior e posterior da medula espinal e, projeções do córtex orbitário nas lâminas profundas do CPME. Há também projeções oriundas nos córtices SM, parietal, occipital e temporal destinadas aos núcleos do funículo posterior^{8,27}.

A função discriminativa da dor é desempenhada pelo sistema neoespinotalâmico. A projeção via grupamento nuclear posterior e núcleos intralaminares do tálamo não exerce atividade discriminativa. As vias que se projetam na formação reticular do tronco encefálico e nas estruturas do sistema límbico, mediante o trato espinorreticular, estão relacionadas aos aspectos afetivos e motivacionais da nocicepção. A conexão recíproca existente entre as estruturas da medula espinal, formação reticular do tronco encefálico, tálamo e córtex cerebral possibilita a avaliação dos aspectos qualitativos e quantitativos dos estímulos nociceptivos, bem como o controle das reações comportamentais desencadeadas pelos estímulos nociceptivos².

2.3. Mecanismos de modulação

A transferência das informações nociceptivas do CPME e do complexo nuclear trigeminal para estruturas rostrais do SNC sofre influências excitatórias e inibitórias que atuam em circuitos locais ou distância^{4,28,29}.

Foram identificados neurônios no núcleo reticular dorsal da região caudal do bulbo que recebem aferências da medula espinal e inibem neurônios do CPME. Estes neurônios transmitem estímulos nociceptivos para várias regiões do tálamo e são componentes do sistema espi-

norreticulotalâmico e a fonte mais importante de controle espinobulboespinal. Parece também ser a fonte de fibras facilitatórias rostrocaudais que apresentam contatos com axônios da lâmina I que, por sua vez, projetam-se no núcleo reticular dorsal. Há projeções inibitórias que trafegam pelo quadrante dorsolateral da medula espinal e projetam-se nas lâminas superficiais do CPME e que utilizam 5-HT, Nadr e sP que suprimem a nocicepção no CPME. As vias rostrocaudais serotoninérgicas supressoras atuam nos receptores 5HT1 dos neurônios do CPME. Dos núcleos A5 e A7 do bulbo originam-se projeções noradrenérgicas para os núcleos da rafe; as projeções rostrocaudais, têm origem desconhecida e projetam-se nas lâminas I, II e X do CPME e atuam, via receptores adrenérgicos α -2 e, talvez, mediante a liberação de GABA e glicina ou, indiretamente, via tratos serotoninérgicos. A estimulação das vias nervosas supressoras rostrocaudais libera peptídeos antes das monoaminas, o que sugere que, em casos de dor aguda e de dor crônica, haja atuação diferenciada dos sistemas supressores^{2,8}.

Dentre as estruturas do bulbo ventromedial implicados no mecanismo de supressão da dor destacam-se o núcleo magno da rafe, os neurônios da formação reticular ventral ao núcleo reticular gigantocelular que recebem projeções oriundas da SCPAM, hipotálamo posterior, núcleos cuneiforme e reticular gigantocelular dorsolateral e neurônios serotoninérgicos do encéfalo e do núcleo dorsal da rafe, noradrenérgicos do bulbo, ponte e núcleo; poucos neurônios contendo encefalinas sP e GABA projetam-se nestas estruturas. Nestes núcleos foram identificados neurônios contendo encefalina e terminações nervosas contendo neurotensina oriundas da SCPAM e dos núcleos ventrais rostrais do bulbo, Nadr dos grupamentos nucleares A5 e A7, projeções da região preóptica do hipotálamo e escassas projeções da medula espinal via SCPAM, núcleos cuneiforme e gigantocelular bulbar³⁰.

A região tegmentar pontomesencefálica dorsolateral contém neurônios noradrenérgicos que se projetam no bulbo rostral ventromedial e na medula espinal. O núcleo do loco cerúleo e o grupamento noradrenérgico A5 e A7 são as origens mais importantes das projeções noradrenérgicas para o CPME. O grupamento nuclear A7 conecta-se reciprocamente ao bulbo rostral ventromedial. A sP é liberada na região A7 do que resulta antinocicepção que é bloqueada após a administração intratecal agonistas adrenérgicos α^5 .

O maior contingente das vias rostrocaudais oriundas da formação reticular origina-se do componente ventrolateral dos núcleos da rafe. A projeção da SCPAM para medula espinal é muito escassa e ocorre especialmente via bulbo rostral ventromedial de onde emergem neurônios que se projetam fundamentalmente nas lâminas I, II e V do CPME. A influência inibitória noradrenérgica na medula espinal é mediada pelos receptores adrenérgicos α_2 . A estimulação elétrica da região do bulbo rostral ventromedial resulta em liberação de Nadr no líquido cefalorraquidiano e em inibição dos reflexos de retirada e dos neurônios nociceptivos do CPME^{2,8,12}.

Na região rostral ventromedial do bulbo há três classes de neurônios; os ativados imediatamente após a reação de retirada frente aos estímulos térmicos nocivos (células ON), ou seja, facilitam a transmissão nociceptiva no CPME, aqueles que deixam de ter atividade no momento que precede ao do reflexo de retirada (células OFF) e aqueles que não sofrem alterações consistentes da atividade quando se evoca o reflexo de retirada (células neutras). Os neurônios ON e OFF têm atividade modificada por neurônios presentes na SCPAM e projetam-se via tratos de fibras rostrocaudais presentes no funículo dorsolateral da medula espinal nas lâminas I, II e V do CPME. As células OFF são ativadas pela morfina, ou seja, são relacionadas à supressão da transmissão nociceptiva, enquanto que as células ON são inibidas pela administração sis-

têmica ou local de morfina na SCPAM, região rostral e ventral do bulbo ou mente. Estes três tipos de neurônios também existem na SCPAM e tegmento pontomesencefálico dorsolateral. É provável que a morfina atue nos receptores m e iniba subunidades de neurônios gabaérgicos do que resulta desinibição das células OFF. Em contraste com os agonistas MOR, os agonistas KOR apresentam ação antianalgésica na região ventrodorsal do bulbo. A nociceptina reduz a hiperalgesia gerada pela ativação dos neurônios ON. As vias serotoninérgicas rostrocaudais excitatórias atuam em receptores 5HT2 e 5HT3 dos neurônios do CPME^{4,30}.

A SCPAM recebe aferências do hipotálamo (mediante fibras que trafegam pela substância cinzenta periventricular), córtices frontal, insular e orbitário, amígdala, loco cerúleo, formação reticular pontobulbar, núcleos parafascicular do tálamo, cuneiforme e catecolaminérgicos do tronco encefálico e CPME relacionados aos mecanismos modulatórios da nocicepção; apresenta também conexões recíprocas com o bulbo rostral ventromedial. Da região dorsolateral da formação periaquedutal mesencefálica originam-se projeções principalmente para a região dorsolateral da ponte (incluindo-se os grupamentos celulares noradrenérgicos A5) e bulbo ventromedial relacionados ao controle das funções neurovegetativas. No núcleo reticular paragigantocelular, há neurônios encefalinérgicos que recebem projeções da SCPAM e neurônios serotoninérgicos que se projetam via funículo dorsolateral no CPME onde exerce atividade inibitória. A amígdala recebe projeções de ambos os hipocampus e do neocortex e é fonte de aferências para a SCPAM⁴.

Há receptores de morfina na amígdala, córtex insular, tálamo, hipotálamo, núcleo caudado, substância cinzenta periaquedutal mesencefálica (SCPAM), tegmento dorsolateral pontomesencefálico, região ventromedial do bulbo rostral e anterior e substância gelatinosa do CPME. Os receptores μ (MOR) concentram-se na SCPAM,

estriado, habênula, tálamo, córtex cerebral e nas lâminas superficiais do CPME; os receptores κ (KOR), no hipotálamo, claustró e SCPAM; os receptores δ (DOR) nas lâminas superficiais do CPME. Os receptores opioides localizam-se principalmente (75%) nas terminações dos aferentes primários no CPME e menos densamente nos neurônios do CPME. Os receptores μ , δ e κ são transportados tanto centralmente como periféricamente e inibem os neurônios da medula espinal, pois interferem na liberação dos neurotransmissores excitatórios pelos aferentes primários^{8,30}.

Há peptídeos opioides endógenos no estriado, tálamo, mesencéfalo, ponte, bulbo, núcleos magno e dorsal da rafe, medula espinal e nos tecidos periféricos. As encefalinas, especialmente a leucina e a metionina-encefalina, são oriundas da pré-proencefalina e apresentam elevada afinidade pelos receptores MOR e KOR; os neurônios que as contêm estão amplamente distribuídos no SNC, incluindo-se a amígdala, o hipotálamo, a SCPAM, o tegmento pontomesencefálico dorsolateral, o bulbo rostral ventromedial e a superfície do CPME; a β -endorfina é derivada da pró-opiomelanocortina e está presente nos neurônios da região anterior e intermediária da hipófise e do hipotálamo ventromedial e em fibras que, do núcleo arqueado, projetam-se no septo, tálamo, mesencéfalo e SCPAM e escassamente, no bulbo ventral rostromedial; as dinorfinas A e B estão presentes na substância negra, estruturas do sistema límbico, CPME e SCPAM; a α -neoendorfina é originada da pré-prodinorfina; as endomorfina 1 e 2 apresentam muito mais seletividade pelos receptores MOR que para KOR e DOR, inibem a atividade neuronal gerada pela ativação das fibras C no CPME e concentram-se nas regiões que expressam o receptor MOR, incluindo-se o hipotálamo, a amígdala, a SCPAM, o loco cerúleo e o CPME; a nociceptina ou orfanina é derivada da pró-nociceptina e exerce efeito antinociceptivo na medula espinal e nas estruturas supraespi-

nais onde bloqueia a analgesia induzida pelo estresse, mas seu efeito na região ventral rostral do bulbo depende da classe de neurônio ativado; a nocistatina também é derivada da pró-nociceptina, exerce efeito oposto ao da nociceptina pois bloqueia a alodínea e a hiperalgisia evocadas por esta última administrada por via intratecal. Atuando na SCPAM, núcleo magno da rafe, formação reticular do tronco encefálico e núcleo do loco cerúleo, os neurotransmissores opioides interagem com as unidades noradrenérgicas e serotoninérgicas do tronco encefálico que, via tratos rostrocaudais inibem a transmissão nociceptiva no CPME. Os receptores opioides periféricos não apresentam função em condições normais, mas passam a ser ativos quando ocorre inflamação^{2,4}.

Tanto os agonistas MOR como DOR inibem a liberação de aminoácidos excitatórios dos aferentes primários no CPME. A leucina e a metionina-encefalina têm afinidade predominante pelos receptores δ , a dinorfina, pelos receptores κ e a β -endorfina pelos receptores ϵ . Os opioides liberam adenosina na terminação do aferente primário no CPME, pois atuam na proteína G e ativam os canais de Ca^{++} . A adenosina, neuropeptídeo pertencente à classe das purinas, exerce atividade antinociceptiva na substância gelatinosa do CPME relacionado à ativação do subtipo de receptor A1 que, ativado interage com a proteína G, reduz o influxo neuronal de Ca^{++} , inibe a liberação de neurotransmissores excitatórios como o PGRC nos neurônios sensitivos *in vitro* e aumenta ou reduz os níveis de AMPc nos neurônios do CPME; atua também no mecanismo antinociceptivo da 5HT no CPME²⁹.

Nos neurônios da SCPAM há intensa concentração de receptores m , leucina-encefalina, metionina-encefalina e dinorfina e, nas terminações nervosas oriundas do hipotálamo, de β -endorfina. A estimulação da SCPAM inibe o núcleo gigantocelular; a projeção da SCPAM na formação reticular bulbar ventromedial é excitatória e utiliza neurotensina, glutamato e as-

partato como neurotransmissores. Parece que a morfina atua na SCPAM via mecanismos de desinibição nos locais onde atuam neurônios GABAérgicos. Há neurônios encefalinérgicos que da SCPAM projetam-se nos núcleos bulbares rostrais mediais^{4,5}.

Existe concentração elevada de receptores de CCK nas terminações nervosas na região ventrocaudal da SCPAM e ventral e rostral do bulbo correspondentes à imunorreatividade das terminações nervosas à encefalina; na região ventral e rostral do bulbo, a CCK bloqueia o efeito antinociceptivo sistêmico ou resultante da administração dos opioides na SCPAM; os antagonistas da CCK potencializam o efeito analgésico dos inibidores de encefalinase, o que sugere a CCK exerça efeito antagonista à antinocicepção mediada pelos receptores MOR ou opioides endógenos⁴.

Há GABA, provavelmente exercendo atividade supressora, em neurônios e em terminações nervosas, da SCPAM, núcleo magno da rafe e núcleo reticular gigantocelular. O GABA atua em receptores pós-sinápticos GABA_A e GABA_B da medula espinal, induz hiperpolarização da membrana neuronal em decorrência da ativação de receptores pré-sinápticos GABA_B, onde inibe a liberação de transmissores e previne a difusão da atividade excitatória glutamatérgica. Há evidências de que alodínea possa ser resultante da disfunção GABAérgica. As unidades noradrenérgicas, colinérgicas e dopaminérgicas participam da analgesia induzida pela morfina e pelo GABA³¹.

Receptores canabinoides (CB1) presentes no CPME inibem a liberação de neurotransmissores das terminações nervosas dos aferentes primários; muitos neurônios que expressam CB1 parecem ser GABAérgicos².

A neurotensina, presente na SCPAM, atua nas vias rostrocaudais supressoras de dor oriundas do núcleo magno da rafe. A via neurotensinérgica que atua na formação reticular mesencefálica origina-se no hipotálamo. As vias

dopaminérgicas antagonizam a analgesia induzida pela neurotensina³².

Cerca de 20% dos neurônios da região ventral e rostral do bulbo são serotoninérgicos; a maioria dos neurônios desta região que contém serotonina é neutra. A serotonina modula o efeito dos neurônios *ON* e *OFF* da região ventral e rostral do bulbo nos segmentos espinais³³.

Os receptores colinérgicos nicotínicos na região rostral e ventral do bulbo inibem as reações frente aos estímulos dolorosos via mecanismos que dependem de neurônios serotoninérgicos. Os neurônios que contém serotonina situam-se na região rostral e ventral do bulbo²⁸.

O glutamato está amplamente distribuído no SNC e provavelmente participa dos mecanismos moduladores da sensibilidade nociceptiva. Grupamentos nucleares bulbares medianos e paramedianos recebem projeções que contém glutamato e exercem atividade excitatória nos neurônios do CPME. Há evidências de que a ação supressora na nocicepção da calcitonina seja mediada pelas vias catecolaminérgicas, que a histamina exerça atividade supressora ao interagir com a morfina, que a dopamina e seus agonistas e antagonistas noradrenérgicos exerçam atividade supressora quando administrados no núcleo da rafe e que a atividade supressora da Ach esteja relacionada à ação no sistema opioide. A sP coexiste em neurônios e em terminações nervosas contendo encefalinas na SCPAM, núcleo da rafe, núcleo do trato espinal do nervo trigêmeo e CPME; está presente nos núcleos da rafe que contém 5-HT; parece que, em elevada concentração, exerce atividade excitatória nos neurônios nociceptivos e, em baixa concentração, libera endorfinas e inibe a nocicepção; os tratos rostrocaudais contendo sP são ativados pela estimulação elétrica do mesencéfalo e acionam neurônios do CPME que contém encefalinas. Os neurônios do núcleo rostroventral do bulbo contém 5-HT, sP, encefalina e TRH. A Nadr e a 5-HT são neurotransmisso-

res também importantes no controle do humor, dos transtornos afetivos e do estresse^{5,34}.

Fibras rostrocaudais oriundas de neurônios serotoninérgicos oriundas da região rostral e ventral do bulbo inibem direta e pós-sinápticamente neurônios-fonte do trato espinotalâmico no CPME via ativação de receptores 5HT₂. Há interneurônios inibitórios contendo GABA, glicina ou encefalina nas lâminas superficiais do CPME ativados pela estimulação da SCPAM. Neurônios da lâmina II ativam células das lâminas profundas do CPME e são inibidos pré-sinápticamente por apoies atuando tanto nos receptores MOR como DOR⁴.

Parecem exercer atividade supressora no CPME, adenosina e análogos, GABA, neurotensina, somatostatina, vasopressina, glicina e, possivelmente, dopamina. A calcitonina exerce atividade excitatória nos neurônios do CPME. A sP, a CCCK e a Nadr exercem atividade excitatória e inibitória. Quando há excitação do circuito nociceptivo, o acionamento dos receptores NMDA torna os neurônios hipersensíveis. A ativação dos receptores opioides pré-sinápticos das fibras C reduz ou bloqueia inicialmente à atividade excitatória das aferências das fibras C, mas o mecanismo de *wind-up* supera esta inibição. Antagonistas NMDA como a cetamina, nemantadina e o dextrometorfano previnem ou bloqueiam a hipersensibilidade do SNC³⁵.

As projeções rostrais das estruturas do tronco encefálico parecem também ser relevantes para o processamento da dor. É provável que os núcleos serotoninérgicos dorsais da rafe sob a influência de vias encefalinérgicas modulem dor no núcleo acumbente, amígdala e habênula. A projeção do núcleo pedunculopontino e do núcleo reticular talâmico no complexo ventrobasal do tálamo é inibitória⁴.

Pouco se conhece a respeito dos mecanismos da modulação da dor no telencéfalo. A analgesia induzida pela administração de morfina na amígdala parece independe da atividade dos neurônios do CPME. Há evidências de que cola-

terais do trato corticoespinal oriundos do córtex motor e das áreas SMI e SMII inibem neurônios das lâminas IV e V do CPME, de que o fascículo rubroespinal inibe neurônios das lâminas V, VI e VII e de que as vias vestibuloespinais inibam neurônios das lâminas V e VI via tratos presentes no funículo anterior da medula espinal⁴.

O efeito inibidor tônico na nocicepção parece ser influenciado por vários mecanismos. A modificação dos paradigmas comportamentais e da atividade do SNP alteram a atividade dos neurônios do CPME. Muito frequentemente, os indivíduos não percebem imediatamente a dor gerada por traumatismos, enquanto que, em outras situações, o estímulo nociceptivo é percebido com intensidade exagerada. Estes mecanismos de controle da nocicepção parecem atuar rapidamente, mesmo antes que haja percepção do estímulo nociceptivo. O sistema analgésico intrínseco, atuando como mecanismo regulador complexo, é ativado pela estimulação nociceptiva e atenua a dor e inibe neurônios polimodais presentes nas lâminas superficiais do CPME e no subnúcleo do trato espinal do nervo trigêmeo. Este sistema é ativado por estímulos algícos aplicados em qualquer região do corpo, mesmo distante do campo de distribuição do neurônio nociceptivo. A inibição resultante da sua ativação perdura durante vários minutos. O sistema difuso parece ser bloqueado pela morfina, depende da atividade dos neurônios supraespinais, incluindo-se, dentre eles, os do núcleo magno da rafe e da região ventral do núcleo reticular paragigantocelular e depende da integridade das vias rostrocaudais presentes no funículo dorsolateral homolateral da medula espinal; parece permitir que neurônios multimodais reconheçam sinais nociceptivos e atenuem a atividade de neurônios convergentes vizinhos aos ativados, aprimorando o caráter discriminativo dos estímulos processados pelas unidades sensitivas. A estimulação nociceptiva intensa eleva os níveis basais de 5-HT, Nadr e encefalinas no líquido cefalorraquidiano-

no e de encefalinas no CPME. Os neurônios da SCPAM e da formação reticular bulbar ventromedial são ativados por estímulos nocivos e pelo despertar, o que sugere que a atenção e o alerta estejam envolvidos na sua atividade. No mecanismo de ativação do sistema supressor interagem fatores ambientais complexos de atenção e de condicionamento^{4,5,8,29}.

Podemos, portanto, concluir, que as unidades neuronais, os canais sensitivos e os neurotransmissores envolvidos no mecanismo de supressão e ativação das vias nociceptivas atuam conjuntamente. Assim, a ativação dos receptores de morfina ou de glutamato no tronco encefálico, a estimulação elétrica do tálamo, hipotálamo lateral, SCPAM e estruturas da formação reticular ventromedial do bulbo podem bloquear as unidades nociceptivas espinais, via excitação das vias bulboespinais inibitórias. As vias rostrocaudais podem inibir os circuitos nociceptivos diretamente ou ativar vias segmentares que liberam neurotransmissores inibitórios. A sP e o glutamato parecem liberar encefalinas nas terminações nervosas do CPME. Há atividade tônica inibitória intensa que é ativada por estímulos aferentes de vários limiares. A atuação deste sistema resulta na interpretação de o estímulo ser ou não nociceptivo⁵.

É bem provável que os mecanismos envolvidos na manifestação da dor crônica sejam diferentes daqueles observados em casos de dor aguda. Em animais submetidos a regime de dor crônica há aumento da concentração de metionina-encefalina e de dinorfina no CPME e de dinorfina no tálamo e redução do limiar aos estímulos mecânicos. Esse último fenômeno acentua-se quando há bloqueio dos receptores κ . Ocorre também redução do número de receptores κ e aumento dos receptores μ , o que indica haver elevação da atividade dinorfinérgica. Esses, entre outros mecanismos, podem ser responsáveis pela modificação do padrão funcional nos neurônios convergentes na medula espinal e no complexo ventrobasal e núcleo intra-

laminar do tálamo, nessas eventualidades⁴.

A dor, portanto, pode ser gerada por excesso de estímulos nociceptivos ou por hipoatividade do sistema supressor, tal como ocorre em casos de dor por desaferentação. Em muitas situações há participação de mecanismos nociceptivos e de desaferentação na sua gênese, como ocorre em casos de síndrome complexa de dor regional²⁹.

A intensidade da dor e a expressão do sofrimento variam grandemente de indivíduo para indivíduo e nas diferentes espécies de animais. Numerosos fatores individuais e ambientais, incluindo-se entre eles, os aspectos genéticos, raciais, sociais, culturais, religiosos, filosóficos, experiências pregressas e o estado mental dos indivíduos podem exercer efeito amplificador ou atenuador da expressão nociceptiva^{2,36,37}. O estresse, o medo, a ansiedade e a duração da dor interferem no mecanismo de ativação do sistema opioide envolvido na modulação da analgesia. As endorfinas e outros neuromodulares da nocicepção são liberados quando a dor é muito intensa e quando há estresse. A depressão e a ansiedade também interagem na percepção da dor via mecanismos inibitórios e facilitatórios ainda não adequadamente elucidados. Talvez vias noradrenérgicas e serotoninérgicas estejam envolvidas no mecanismo da ansiedade e da depressão, condições habitualmente associadas à dor crônica^{36,37,38}.

2.4. Dor nociceptiva

Ocorrendo traumatismo, os receptores nociceptivos modificam-se lentamente, gerando dor prolongada em decorrência da alteração da estrutura subcelular e da funcionalidade do SNP e da liberação de substâncias algio gênicas nos tecidos e de neurotransmissores excitatórios no SNC. A sensibilização dos neurônios periféricos gera hiperalgesia e alodínea termomecânica primária e, a dos neurônios centrais, hiperalgesia e alodínea mecânica secundária. Em condi-

ções normais, a informação sensitiva é captada pelas estruturas do SNP e transmitida para unidades do SNC onde é decodificada e interpretada. Da interação entre as unidades excitatórias e inibitórias em várias regiões do sistema nervoso, do estado funcional das estruturas nervosas e da relação destes aspectos com traços constitucionais, experiências da vida pregressa e presente e ocorrência de anormalidades orgânicas ou funcionais, do estado de alerta do indivíduo e das condições ambientais, a informação nociceptiva é ou não transferida para centros nervosos que participam da percepção ou das reações reflexas frente à ocorrência da dor. As anormalidades neuroplásticas segmentares e suprasegmentares, as anormalidades comportamentais psíquicas primárias ou secundárias e a adoção de comportamentos anormais pelo reforço da condição de mal-estar contribuem para sua cronificação.

2.5. Dor neuropática

Conforme entendimento recente, é neuropática a “dor que surge como consequência direta de doenças que afetam o sistema somatossensitivo”³⁹.

2.5.1 Neuropatias periféricas

Ocorrendo traumatismo de estruturas do SNP, os nociceptores modificam-se lentamente e potenciais ectópicos surgem ao longo das fibras dos troncos nervosos, nas raízes nervosas e nos gânglios sensitivos dos aferentes sensitivos do SNP. Na fase aguda da lesão, os neutrófilos atraem monócitos que se diferenciam em macrófagos e as células de Schwann reagem fagocitando os resíduos da lesão celular e regenerando a bainha de mielina ao redor dos axônios lesados. Citocinas pró-inflamatórias (TNF, IL-1 e IL-6) e fatores tróficos (FCN TGF- β são liberadas por macrófagos, células de Schwann e gliais e geram hipersensibilidade e atividade neural aberrante espontânea. As citocinas também são

transportadas retrogradamente pelo fluxo axonal ou veiculadas pela circulação sistêmica para os gânglios das raízes sensitivas, os neurônios do CPME e de outras regiões do SNC e modificam a atividade neural⁴⁰. Os cotos proximais dos axônios seccionados são selados e a bainha de mielina adjacente, bem como os axônios, degeneram-se na extensão de alguns milímetros. A seguir, grupos de axônios emergem dos bulbos terminais e, sob condições adequadas, alcançam as terminações nervosas nos tecidos. Quando o crescimento do nervo é bloqueado, formam-se os neuromas. Quando a lesão é parcial e a regeneração interrompida a diferentes intervalos, surgem microneuromas disseminados^{41,42}.

As fibras nervosas em crescimento geram potenciais de ação e são sensíveis aos estímulos mecânicos, à isquemia tecidual, elevação da concentração de K^+ ou de outros íons extracelulares, acúmulo de peptídios e à ação da adrenalina, Nadr, bloqueadores de canais de K^+ , prostanoides e citocinas; a atividade ectópica dos neuromas das fibras mielinizadas eleva-se com o calor e reduz-se com o frio e, nas fibras amielínicas, reduz-se com o calor e eleva-se com o frio⁴³. Imediatamente após o traumatismo, surgem espontaneamente potenciais de grande amplitude nos aferentes primários durante alguns segundos; a atividade ectópica aumenta durante a primeira semana e decai, progressivamente, a seguir⁴⁴. A membrana celular dos troncos nervosos em regeneração contém canais latentes de Ca^{++} (particularmente do subtipo N) K^+ e de Na^+ (especialmente os sensíveis à voltagem, resistentes à tetrodotoxina) que passam a ser atuantes quando ocorre regeneração das estruturas nervosas periféricas. O SNNVS participa do mecanismo de geração de dor pois libera Nadr que age nos receptores adrenérgicos α -1 dos aferentes primários excitando ou inibindo as descargas ectópicas. Correntes efáticas ocorrem nos neuromas de amputação e nas fibras nervosas em degeneração, de modo

que a atividade dos neuromas pode despolarizar as fibras nervosas vizinhas^{45,46}.

A lesão dos nervos periféricos gera modificações anatômicas nos núcleos dos neurônios dos gânglios sensitivos que passam a ter atividade aumentada e constituem fonte adicional de potenciais anormais que se somam àqueles produzidos pelos neuromas. Ocorrem alterações nos neurônios de segunda ordem do CPME caracterizadas como modificação da anatomia e da fisiologia das projeções centrais dos aferentes primários, reorganização sináptica, aumento do número de receptores e das dimensões das sinapses. Imediatamente após a lesão de nervos periféricos, ocorre expressão dos gens imediatos c-fos, Krox-24, c-jun, jun-B, fos-B e MGS-1/A, MGF-1 e SRF nos neurônios envolvidos no processamento nociceptivo do CPME, SCPAM, núcleos parabraquiais e tálamo do que resultam o fenômeno do desfecho (do inglês *wind-up*), regulação ascendente de receptores e canais iônicos, proliferação das terminações axonais em neurônios desafereentados e outras anormalidades que desencadeiam a hiperexcitabilidade central. Após a axotomia ou constricção nervosa, existe redução de concentração de sP e de CGRC no CPME e apresentam atividade aumentada o NPY, a galanina e o PIV e, talvez, aminoácidos excitatórios. Algumas citocinas (IL-1, IL-6) são produzidas no SNC pela micróglia ativada e pelos astrócitos e fatores tróficos (FCN) estão envolvidos na plasticidade sináptica e na hiperexcitabilidade neural que resulta em dor de longa duração e no fenômeno de alodínea e na hiperalgesia térmica mediada pela sensibilização dos receptores NMDA. Ocorrem alterações pós-sinápticas (potenciação prolongada) prolongadas que gera hiperalgesia e na dor crônica em condições neuropáticas, pois os receptores NMDA participam desse fenômeno. As unidades neuronais do CPME predominantemente ativadas por estímulos nociceptivos passam a reagir também a estímulos de baixa intensidade horas ou dias após a rizotomia e tor-

na-se progressivamente mais intensa com o passar do tempo e surtos intermitentes de atividade neuronal aberrante no CPME, tálamo e córtex cerebral que se mantém prolongadamente. Os produtos da degradação neuronal durante o processo de degeneração e a proliferação da glia alteram a constituição do meio ambiente do CPME e contribuem para a hiperatividade neuronal segmentar em casos de neuropatias periféricas^{41,47,48}.

A lesão das raízes sensitivas espinais e trigeminais resulta em degeneração dos axônios e das suas projeções no SNC e, após alguns meses, no aumento na distribuição espacial das terminações dos aferentes intactos nos locais desafereentados, fenômeno esse atribuído ao mecanismo de brotamento. Após a secção de raízes nervosas, ocorre hiperatividade e aumento do campo receptivo nos neurônios da lâmina V do CPME que perdura prolongadamente devido à melhor eficácia das conexões sinápticas entre os aferentes oriundos de regiões vizinhas às desafereentadas, à sensibilização neuronal e à hipopositividade das unidades inibitórias segmentares⁴⁹. A abolição controle do efeito excitatório aferentes de grosso calibre do tipo A nos interneurônios GABAérgicos e colinérgicos resulta no desenvolvimento de alodínea mediada pela ativação de fibras A-β. As imunofilinas aumentam a liberação de transmissores induzidos pela despolarização particularmente quando há lesões neurais, ligam-se à calcineurina, inibem a atividade da fosfatase e tornam a sinaptocina-1 mais efetiva. Ocorre acúmulo de macrófagos expressando IL-1-δ, FGF e TGF-β nas raízes nervosas em casos de traumatismos radiculares agudos; as citocinas iniciam ou propagam a hiper-sensibilidade que ocorre nas raízes nervosas lesadas. Ocorre também aumento da concentração de sP, CGRP e PVI nos corpos celulares dos gânglios das raízes sensitivas e na substância gelatinosa do CPME. Cronicamente, ocorre redução da sP e da somatostatina nas terminações nervosas no CPME e aumento das fibras

aminérgicas e serotoninérgicas e da expressão c-fos na medula espinal, ou seja, de pró-oncogenes envolvidos nas reações neuronais prolongadas frente aos estímulos nociceptivos. Após a rizotomia, ocorre redução da concentração de sP nas lâminas I, II e V do CPME, seguida de retorno aos níveis progressos em cerca de quatro semanas, devido, provavelmente, à presença ocorrência de sP nos interneurônios ou ao brotamento das fibras nervosas residuais. Ocorre também redução, seguida de elevação, do PIV no CPME. Em casos de gangliectomia, a atividade da CCKK e da sP recupera-se, não sendo o mesmo observado em relação à somatostatina. A rizotomia não altera a concentração de leucina e metionina-encefalina no CPME, mas reduz a concentração dos receptores de morfina nas lâminas II e III e nos aferentes primários^{19,41,50,51}.

Ocorrem também modificações anatômicas e funcionais nas vias rostrocaudais e caudorostrais da medula espinal e nos neurônios das unidades neurais no tronco encefálico e tálamo em casos de neuropatia periférica. Ocorre hipopatividade das unidades inibitórias segmentares e das fibras rostrocaudais contendo monoaminas em casos de dor neuropática periférica, fenômeno que contribui para hiperatividade neuronal. A desinibição das unidades nociceptivas e a supressão do mecanismo de modulação resulta no aumento da intensidade do estímulo. Tardamente ocorre hiperatividade neuronal talâmica contralateral à lesão das raízes nervosas, aumento do campo receptivo dos neurônios dos núcleos dos tratos dos funículos posteriores e do tálamo, redução do fluxo sanguíneo no tálamo contralateral e ativação do giro do cíngulo direito^{4,52}.

2.5.2. Dor decorrente de amputação

Para sua ocorrência concorrem fenômenos periféricos, pois a dor agrava-se quando há anormalidades neurovegetativas, hiperatividade visceral, formação de neuromas, abscessos ou tecido cicatricial, irritação mecânica, química ou

elétrica do coto de amputação e melhora, em alguns casos, após bloqueios anestésicos; e, fenômenos centrais, pois não melhora com a rizotomia ou bloqueio da cadeia simpática, não guarda relação com a distribuição dermatomérica dos nervos seccionados, manifesta-se com menor frequência antes dos seis anos de idade, as zonas de gatilho dispersam-se para regiões sadias do corpo, pode ser abolida após a aplicação de estímulos discriminativos. O traumatismo da amputação gera hiperatividade anormal dos circuitos auto-excitatórios do CPME, a atividade reverberante difunde-se para a substância cinzenta anterior e lateral da medula espinal, acarreta eventos motores (espasmos no coto de amputação) e neurovegetativos no órgão amputado e desencadeia a hipopatividade do sistema supressor de dor. Há contribuição de fatores psicológicos para a ocorrência da dor no órgão fantasma já que ser desencadeada por transtornos emocionais e aliviada pela hipnose, psicoterapia e técnicas de relaxamento; doentes não aceitariam a mutilação e apresentariam alucinações que se manifestariam como sensação da presença do membro e a dor seria um sonho e o desejo da preservação da integridade anatômica do corpo, expresso de modo distorcido^{5,11,53-55}.

2.5.3. Síndrome complexa de dor regional e “dor mantida pelo simpático”

Decorrem das anormalidades reflexas e funcionais das unidades neuronais responsáveis pela inervação de locais remotos do território de distribuição da região ou dos nervos lesados, sensibilização dos nociceptores pela hiperatividade do SNNVS, brotamento de colaterais perivasculares de fibras do SNNVS nos neurônios dos gânglios sensitivos, ativação das vias eferentes simpáticas (resultando em vasoespasmo, isquemia, ativação dos mecanoreceptores, aumento da densidade dos receptores adrenérgicos a nos nociceptores periféricos, comprometimento da modulação dos receptores opioides

nos gânglios do SNNVS), instalação de processo inflamatório tecidual decorrente da peroxidação de radicais livres, aumento da perfusão e da permeabilidade vascular, acúmulo de macromoléculas teciduais inflamatórias, inflamação neurogênica, instalação de correntes efáticas entre as fibras simpáticas eferentes e sensitivas aferentes, atividade neuronal ectópica no SNP e nos neurônios internúcleares e simpáticos no CPME e modificações trans-sinápticas^{45,56}. A atividade dos neurônios do corno anterior e da coluna intermediolateral da medula espinal seria responsável pelos espasmos musculares e pela disfunção neurovegetativa simpática. A disfunção ou necrose das células ganglionares induziriam reações anormais no CPME e desorganização funcional dos neurônios internúcleares em áreas progressivamente mais amplas na medula espinal e nas regiões rostrais do SNC, propiciando a criação de focos de hiperatividade neuronal autossustentáveis. Predominante das fibras mielinizadas calibrosas do SNP comprometeria a atividade inibitória regional. A alteração da fisiologia do sistema límbico é causa de hiperatividade a-adrenérgica que, por sua vez, resulta em intensificação da dor em momentos de tensão emocional^{12,57-61}.

2.5.4. Dor mielopática

Em doentes com lesões raquimedulares, a dor pode resultar de anormalidades musculares, viscerais, psicogênicas e radiculares ou do comprometimento da medula espinal. A dor neuropática pode ser segmentar (decorrente da interrupção do trato de Lissauer) ou ser projetada distalmente (decorrente da hiperatividade neuronal segmentar e da modificação do padrão de aferência dos estímulos sensitivos ao tálamo). A secção transversal da medula espinal causa expansão dos campos receptivos e hiperatividade dos neurônios do CPME justapostos aos dos segmentos lesados (causa de dor segmentar em faixa) em decorrência da desafereção periférica proporcionada pela lesão do

trato de Lissauer ou raízes nervosa ou da lesão das vias rostrocaudais supressoras. Ocorre redução da concentração de catecolaminas e aumento na concentração da sP no CPME. Os neurônios são sensibilizados em várias regiões do SNC além da medula espinal, como no tronco encefálico, córtex e subcórtex cerebral, locais onde ocorrem reorganização e aumento da área de projeção dos aferentes nociceptivos. Disto resultam incremento da atividade neuronal no núcleo talâmico ventral posterior mediada pelo aspartato e glutamato nos receptores NMDA, déficit da atividade dos neurônios aminérgicos do tronco encefálico e da atividade GABAérgica e hiperatividade excitatória do trato espinotalâmico mediada pelos receptores NMDA. O FCN aumenta a síntese, o transporte axonal e o conteúdo de neuropeptídeos (sP, PGRC) e reduz a atividade do GABA em casos de mielopatia^{8,62}.

2.5.5. Dor nos doentes com lesão encefálica

A desorganização do mecanismo de percepção, a desintegração e o alentecimento da condução da informação nociceptiva nas estruturas infrasegmentares do SNC resulta na ocorrência de sensações desagradáveis e de disestesias e em atividade anormal no tálamo ventral posterior que constituem o evento primário ou a reflexão de eventos ocorrendo em outras regiões do SNC em casos de dor central. As vias ou as unidades do sistema espinotalâmico, especialmente as responsáveis pela sensibilidade térmica devem estar comprometidas nos doentes com dor central. Os neurônios de várias regiões do SNC são sensibilizados, incluindo-se aqueles localizados na medula espinal, tronco encefálico, córtex e subcórtex cerebral e, particularmente, no tálamo; a regulação ascendente dos receptores NMDA, a hiperatividade glutamatérgica, a hipoatividade gabaérgica, a produção microglial de fatores tróficos, citocinas, intermediários reativos de oxigênio e NO, dentre outros fatores, participam da ocorrência da dor central encefálica^{14,62,63,64}.

Conclusão

No SNC há unidades envolvidas nos mecanismos sensitivodiscriminativos, afetivomotivacionais e quantitativoavaliativos da sensibilidade e no SNP e SNC há mecanismos supressores de dor. Vários mecanismos estão envolvidos na ativação e na supressão das unidades nociceptivas. Traumatismos físicos e químicos ambientais ativam e sensibilizam os nociceptores teciduais resultando em liberação tecidual de neurotransmissores excitatórios que sensibilizam e ativam as vias nociceptivas no SNP e SNC. Adicionalmente, há neurônios facilitatórios de dor no SNC. Do desbalanço da atividade das vias excitatórias e das vias supressoras ocorre dor.

2.6. Síndromes dolorosas no doente com câncer

2.6.1. Síndromes dolorosas

Os indivíduos com câncer podem apresentar desconfortos resultantes da presença, progressão ou evolução da neoplasia, das idiosincrasias ou iatrogenias dos numerosos procedimentos diagnósticos invasivos ou não, das intervenções terapêuticas e ou analgésicas e, também de morbidades concomitantes não relacionadas ao câncer^{36,65}.

A dor pode ocorrer nas fases aguda ou crônica da doença (cicatrização, reabilitação, reintegração). A dor aguda apresenta duração equivalente ao período esperado para a resolução de sua condição causal e a crônica, perdura além do período esperado da resolução de sua causa ou ocorre em doentes com doenças naturalmente crônicas como as oncológicas.

A dor pode ser nociceptiva e decorrer da ativação e sensibilização dos nociceptores tegumentares, subtegumentares, músculo-esqueléticos ou viscerais ou da lesão das estruturas nervosas do Sistema Nervoso Central (SNC) ou sistema nervoso periférico (SNP). A dor psicogênica, atualmente considerada um dos muitos tipos

de dores neuropáticas, é de ocorrência rara. Em algumas situações há participação de mecanismos neuropáticos e nociceptivos (síndrome complexa de dor regional, síndrome fibromiálgica).

Pode ser localizada ou generalizada, superficial ou profunda, regional ou referida^{66,67}. Pode ser intensa, moderada ou fraca. A dor pode ser constante, espontânea ou intermitente ou cursar com episódicos de dor aguda em repouso ou apenas quando o doente é mobilizado ou manipulado (procedimentos diagnósticos, cirurgias, fraturas, obstruções viscerais ou arteriais, acutizações da doença). Em casos de lesão neuropática, podem ocorrer paroxismos de sensações de choque, pontadas ou queimor nas regiões desafortunadas. Sua acutização pode significar instalação de lesões novas ou tratamento inapropriado da dor pré-instalada. Muitos doentes podem sofrer piora semanas, meses ou anos após a completa recuperação das lesões, especialmente quando há lesão dos nervos sensitivos ou do SNC^{59,63}.

2.6.2. Etiologias da dor no doente com câncer

A dor no doente com câncer pode decorrer de fatores relacionados direta ou indiretamente ao tumor, suas metástases, iatrogenias ou idiosincrasias dos procedimentos investigação, das intervenções terapêuticas, das consequências dos doentes ou das intervenções (ansiedade, depressão, imobilismo, retrações cicatriciais) ou de condições não-relacionadas à doença oncológica. Frequentemente, numerosas causas concorrem para a sua ocorrência⁶⁹.

Foley et al. admitiram que a dor resulta do câncer em 62% a 78% dos casos, decorre do tratamento em 19% a 28% e não é relacionada à neoplasia em 3% a 10%. Em 1/4 dos doentes há duas ou mais dores⁶⁸. Nos centros especializados em tratamento de dor, pelo grau de dificuldade e conseqüente encaminhamento, há um aumento de dores oncológicas viscerais de predomínio neuropático e a concomitância de mais de um tipo de dor em um mesmo doente³⁷.

Dor decorrente primariamente do câncer

- *Invasão ou distorção óssea e das demais estruturas do aparelho locomotor.* Frequentemente decorre do mieloma múltiplo, das metástases, especialmente das neoplasias da mama, próstata ou pulmão ou das fraturas ósseas⁷⁰.
- *Infiltração e ou compressão dos troncos nervosos periféricos e ou do neuroeixo.* A dor pode decorrer de invasão ou distorção dos nervos, plexos e raízes nervosas, medula espinal, encéfalo e ou meninges pelo tumor ou suas metástases. Nestes casos, pode apresentar características neuropáticas, nociceptivas (hipertensão intracraniana) ou mistas (carcinomatose meníngea)⁷¹.
- *Acometimento das vísceras ocas ou parenquimatosas.* A oclusão das vias de trânsito viscerais resulta em estase à montante e, conseqüentemente, em distensão das paredes das vísceras, espasmo muscular e isquemia tecidual do que resulta dor difusa, tipo cólica ou peso mal-localizada, episódica ou constante, referida à distância. A dor também pode resultar da distensão da cápsula das vísceras sólidas⁶⁵.
- *Oclusão de vasos sanguíneos ou linfáticos.* A redução do calibre ou oclusão de vasos pela invasão ou compressão extrínseca pelo tumor pode causar estase venosa ou linfática, edema e ou isquemia tecidual e, conseqüentemente, dor e claudicação⁷¹.
- *Infiltração ou ulceração das mucosas e ou do tegumento.* A necrose do tegumento e das mucosas é causa de dor, especialmente em doentes com neoplasias oral, proctológica ou genitourinária⁶⁵.

Dor decorrente de procedimentos terapêuticos ou de manipulações

- *Dor decorrente do uso de medicamentos.* Analgésicos opioides (cólicas intestinais ou biliares, retenção urinária, obstipação intestinal, síndromes hiperestésicas), anti-infla-

matórios não-esteroidais (doença péptica) ou corticosteroides (doença péptica, monilíase do trato digestivo rostral, pseudorreumatismo esteroideal, mialgias, artralgias, necrose asséptica da cabeça do úmero ou do fêmur, fraturas ósseas), e agentes antineoplásicos (doença péptica, mucosite, neuropatias periféricas, espasmos vesicais) podem causar dor⁶⁵.

- *Dor decorrente de atos operatórios.* Decorre do traumatismo tecidual pelas incisões ou cicatrizações das feridas operatórias, desbridamento das feridas ou das lesões nos locais de doação da pele, amputações (dor no membro fantasma e ou no coto de amputação), neuropatias periféricas traumáticas decorrentes das operações⁷⁰.
- *Dor decorrente de manipulações.* Manifesta-se durante a execução de cuidados de enfermagem (higiene, mudanças de decúbito), realização de curativos, procedimentos de reabilitação etc.⁶⁵.
- *Dor decorrente da radioterapia.* As lesões actínicas, incluindo-se as do tegumento, das mucosas e do SNP ou SNC podem resultar em dor aguda ou crônica⁷¹.
- *Dor decorrente de procedimentos diagnósticos.* Decorre das punções das artérias, veias, medula óssea, cavidades dos procedimentos para coleta do líquido cefalorraquidiano, de biópsia, de exames eletroneuromiográficos, de procedimentos diagnósticos de imagem etc.⁶⁵.

Dor decorrente de lesões secundárias

A dor pode resultar de retrações articulares e musculares, lesão de estruturas do SNP ou do SNC somatossensitivo, fraturas ósseas, anormalidades viscerais (doença péptica, discinesias de vísceras), isquemias teciduais etc e serem secundárias ao câncer, seu tratamento ou reabilitação do doente. A fraqueza devida à redução da massa muscular ou o desbalanço postural ou dos grupamentos muscula-

res, as anormalidades do sono ou a execução de atividades sem o devido condicionamento, a ocorrência de contraturas, cicatrizes hipertróficas, amputações, as lesões do SNC ou SNP a ansiedade e a depressão podem desencadear ou agravar as síndromes dolorosas miofasciais. Erupção pelo vírus Herpes Zoster é comum no doente debilitado ou imunossuprimido, especialmente naqueles com linfomas ou leucemias. Especialmente em doentes com tumor pulmonar de células pequenas ou neoplasias de mama e ou de ovário podem ocorrer síndromes paraneoplásicas, neuropatias (dermatomiosite, miopatia, artrite, polimialgia reumática), Tromboembolismo e síndrome do imobilismo podem decorrer da inatividade ou indiretamente do próprio câncer. Alguns fármacos podem desencadear neuropatias tóxicas, carenciais ou dor musculoesquelética⁶⁵.

Dor não relacionada ao câncer ou ao seu tratamento

Infecções, osteomielite, afecções vasculares, traumáticas, metabólicas, carenciais, degenerativas (osteoartrose), imunoalérgicas, inflamatórias (doenças reumatológicas), neurológicas (migrânea, cefaleia tipo tensão, neuropatias diabética, alcoólica ou pós-herpética, hérnia discal), músculo-esqueléticas (síndromes dolorosas miofasciais, síndrome fibromiálgica) etc podem ocorrer no doente com câncer e não decorrer em direta ou indiretamente de sua existência⁶⁵.

Consequências da dor

A dor compromete a imunidade, agrava o já aumentado metabolismo, o aumento das catecolaminas e do cortisol e as reações neurovegetativas próprios do estresse da doença oncológica, compromete o sono, o apetite, o humor e a disposição do indivíduo, agrava a hipercoagulabilidade sanguínea e acentua a hiperatividade motora (do que podem resultar deslocamento dos enxertos cutâneos, catete-

res vasculares, sondas tubos endotraqueais etc.)^{37,72}. O estresse dela resultante libera agudamente citocinas, catecolaminas, cortisol, hormônios do crescimento e adrenocorticotrófico, ativa o sistema renina-angiotensina, compromete a coagulação do sangue e altera as reações imunológicas. A dor aguda causa ou agrava as anormalidades ventilatórias, hemodinâmicas, gastrointestinais e renais e aumenta a mortalidade e pode resultar em modificações anatômicas e fisiológicas no SNP e SNC que a tornam mais frequentemente crônica, a possibilidade de cronificação da dor é maior quando ocorre lesão do tecido nervoso⁶⁵.

A dor gera sofrimento e é influenciada pelo medo, isolamento, ansiedade e depressão e causa impacto emocional negativo e suas óbvias repercussões desfavoráveis incluindo-se a hostilidade, a adoção de posturas particulares, o aumento das preocupações somáticas e do período de repouso, além de causar preocupações com a mutilação, incapacidade, perdas materiais e sentimentais e medo da morte^{37,72}. A ansiedade é frequente na fase aguda, mas, com o passar do tempo, instala-se a depressão. O câncer associa-se à sensação de que a expectativa de vida é curta, agrava o sofrimento causado pela dor e acentua o medo da mutilação e das perdas⁷⁴. A depressão agrava a dor crônica. Questões etárias, culturais, sociais e familiares podem modificar a expressão do sofrimento e induzir os doentes a rotular o sofrimento psicológico como dor. A interação dor e fatores psicológicos é mais significativa na população pediátrica; o ambiente hospitalar, o desacoplamento do ambiente familiar, a ausência do acolhimento dos pais, dentre outros fatores, podem induzir comportamentos de regressão e de hostilidade, evitação e negação. Doentes usuários crônicos de drogas ou álcool apresentam menos tolerabilidade à dor, mais comportamento de dependência de drogas e mais tolerância aos opioides^{37,75}.

Referências

1. Oliveira Jr JO, Nogueira MN. Dor em emergências. In: Paes Jr. J, Giavina-Biachi P (eds). Diagnóstico e terapêutica das urgências médicas. 33:277-88; 2003.
2. Teixeira MJ. Fisiopatologia da dor. In: Alves NO, Costa CMC, Siqueira JTT, Teixeira MJ (Org.). Dor: princípios e prática. Porto Alegre: Artmed. 12:145-75; 2009.
3. Merskey H, Albe-Fessard DG, Bonica JJ et al. Pain terms: a list with definitions and notes on usage. Recommended by the IASP subcommittee on Taxonomy. *Pain*. 6:249-52; 1979.
4. Basbaum A, Bushnell MC Pain: Basic Mechanisms. In: Giamberardino MA, Pain 2002 – an Updated Review – International Association for the Study of Pain, Seattle: IASP Press. 3-7; 2002.
5. Teixeira MJ. A lesão do trato de Lissauer e do corno posterior da substância cinzenta da medula espinal e a estimulação elétrica do sistema nervoso central para o tratamento da dor por desaferecção. (Tese de doutoramento), São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo. 1-256; 1990.
6. Oliveira Jr JO, Haddad ES, Cecílio SAJ, Cunha NMNG. Tratamento da dor em queimados. In Greve JMDA (ed) Tratado de Medicina de reabilitação. 168:1265-87; 2007.
7. Fields HL. Neurophysiology of pain and pain modulation. *Am J Med*. 1984; 10: 54-68.
8. Devor M. The pain mechanisms and Pain Syndromes. In: Campbell JN, IASP Committee on Refresher Courses, Seattle, IASP Press. 103-12; 1996.
9. Fitzgerald M. The course and termination of primary afferent fibers. In: Wall PD, Melzack R. Textbook of Pain, Edinburgh: Churchill Livingstone. 46-62; 1989.
10. Campbell JN, Raja SN, Cohen RH et al. Peripheral neural mechanisms of nociception. In: Wall PD, Melzack R. Textbook of Pain, Edinburgh: Churchill Livingstone. 22-45; 1989.
11. Jensen TS. Mechanisms of Neuropathic Pain. In: Campbell JN, IASP Committee on Refresher Courses. Seattle: IASP Press. 77-86; 1996.
12. Oliveira Jr JO. Mecanismo e fisiopatologia da dor oncológica. In Primeiro consenso nacional de dor oncológica das sociedades brasileiras Para o Estudo da Dor (SBED) e de Oncologia Clínica (SBOC) e da Associação Brasileira de Cuidados Paliativos (ABCP) 33-42; 2002.
13. Jensen TS, Krebs B, Nielsen J et al. Immediate and long term phantom limb pain in amputees. Incidence, clinical characteristics and relationship to pre-amputation limb pain. *Pain*, 21: 267-78; 1985.
14. Cesare P, Mann MW, Moretti JL. Central pain and thalamic hyperactivity: a single photon emission computerized tomographic study. *Pain*. 47:329-36; 1991.
15. Willis WD. The origin and destination of pathways involved in pain transmission. In: Wall PD, Melzack R. Textbook of Pain, Edinburgh, Churchill Livingstone. 112-127; 1989.
16. Fessell TM, Dodd F. Function chemistry of primary afferent neurons. In: Wall PD, Melzack R. Textbook of Pain, Edinburgh: Churchill Livingstone. 82-99; 1989.
17. Oliveira Jr JO. Rizotomias espinais. In: Teixeira MJ, Braun Filho JL, Marquez JO, Yeng LT (eds) Dor: contexto interdisciplinar. 14:791-6; 2003.
18. Yaksh TL, Aimone ID. The central pharmacology of pain transmission. In: Wall PD, Melzack R. Textbook of pain. Edinburgh: Churchill Livingstone. 182-205; 1989.
19. Blumenkopf B. Neuropharmacology of the dorsal root entry zone. *Neurosurgery*, 15: 900-3; 1984.
20. Hunt SP, Pini A, Evan G. Induction of c-fos-like proteins in spinal cord neurons following sensory stimulation *Nature*, 328:632-4; 1987.
21. Bowsher D. Termination of the central pain pathway in man: The conscious appreciation of pain. *Brain*. 80:606-22; 1957.
22. Trevino D, Coulter JD, Willis WD. Location of cells of origin of the spinothalamic tract in the lumbar enlargement of the monkey. *J Neurophysiol*. 36:750-61; 1973.
23. Rustioni A, Hayes NL, O'Neills S. Dorsal column nuclei and ascending spinal afferents in macaques. *Brain*. 102:95-125; 1979.
24. Bowsher D. Role of the reticular formation in response to noxious stimulation. *Pain*, 2: 361-78; 1976.
25. Craig AD. Supraspinal pathways and mechanisms relevant to central pain. In: Casey KL. Pain and central nervous disease: the central pain syndromes, New York, Raven Press. 157-70; 1991.
26. Casey KL, Minoshima S et al. Positron emission tomographic analysis of cerebral structures activated by repetitive noxious heat stimuli. *J Neurophysiol*, 71:802-7; 1994.
27. Chudler EH, Anton F, Dubner R. et al. Responses of nociceptive SI neurons in monkeys and pain sensation in humans elicited by noxious thermal stimulation: effect of interstimulus interval. *Journal of Neurophysiology*. 63:559-69; 1990.
28. Broton JG, Rosenfeld JP. Rostral trigeminal projections signal perioral facial pain. *Brain Res*. 243:395-400; 1982.
29. Teixeira MJ. Anatomia e fisiologia das unidades nociceptivas e supressoras da dor. In: Teixeira MJ, Braum F°, JL, Marquez JO, Lin TY, editores, Cap. 6. Dor: Contexto Interdisciplinar. Curitiba; Editora Maio. 119-46; 2003.
30. Fields HL, Basbaum AI. Central nervous system mechanisms of pain modulation. In: Wall PD, Melzack R. Textbook of Pain, Edinburgh: Churchill Livingstone. 309-29; 1999.
31. Ottersen JB, Stor-Mathisen J. Glutamate- and GABA- containing neurons in the mouse and rat brain, as demonstrated with a new immunocytochemical technique. *J Comp Neurol* 229:374-92; 1984.
32. Hernandez DE, Drago F, Mason GA et al. Effect of dopamine agonists and antagonists on neurotensin-induced

- antinoception. *Pharmacol Biochem Behav.* 24:425-28; 1986.
33. Hammond DZ, Levy RA, Proudfit HK. Hypoalgesia following microinjection of noradrenergic antagonists in the nucleus raphe magnus. *Pain.* 9: 85-101; 1980.
 34. Besson JM, Oliveras JL. Analgesia induced by electrical stimulation of the brain stem in animals: involvement of serotonergic mechanisms. *Acta Neurochir (Wien)* 30[Suppl]: 201-17; 1980.
 35. Berson BS, Berntson GG, Zip FW. et al. Vasopressin-induced antinociception: an investigation into its physiological and hormonal basis. *Endocrinology*, 11: 337-43; 1983.
 36. Oliveira Jr JO, Lima CHH, Serrano SC, Simões EC. A dor no doente com cancer. In: Kowalski LP, Anelli A, Salvajoli JV, Lopes LF (eds) *Manual de condutas diagnósticas e terapêuticas em oncologia (segunda edição)*. 129-147; 2002.
 37. Oliveira Jr JO, Andrade MP, Amaral EMF. A dor em oncologia. In: Brentani MM, Coelho FRG, Iyeyasu H, Kowalski LP (eds) *Bases da oncologia*. 543-599; 1998.
 38. Guertzenstein EZ, Teixeira MJ. Psicopatologia e dor. In: Onofre Alves Neto; Carlos Maurício de Castro Costa; José Tadeu T. de Siqueira; Manoel Jacobsen Teixeira. (Org.). *Dor, Princípios e Prática*. Porto Alegre: Artmed. 1262-6; 2009.
 39. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*. 70:1630-1635; 2008.
 40. DeLeo JÁ, Colburn RW. The role of Cytokines in Nociception and Chronic Pain. In: Weinstein JN, Gordon SL. *Low Back Pain. A Scientific and Clinical Overview*, American Academy of Orthopaedic Surgeons, San Diego: Califórnia. 163-185; 1995.
 41. Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurology*. 9:807-819; 2010.
 42. Kalaska J, Pomeranz B. Chronic paw deervation causes an age-dependent appearance of novel responses from forearm in "paw-cortex" of kittens and adult cats. *J Neurophysiol*. 42:618-33; 1979.
 43. Wall PD, Gutnick M. Properties of afferent nerve impulses originating from a neuroma. *Nature*. 248:740-43; 1974.
 44. Olvelmen-Levitt J. Abnormal physiology of the dorsal horn as related to the deafferentiation syndrome. *Appl Neurophysiol*. 51: 104-116; 1988.
 45. McLachlan EM, Janig W, Devor M et al. Peripheral nerve injury triggers noradrenergic sprouting within dorsal root ganglia. *Nature*. 363: 543-546; 1993.
 46. Michaelis M, Liu X, Jänig W. Axotomized and intact muscle afferents but no skin afferents develop ongoing discharges of dorsal, root ganglion origin after peripheral nerve lesion. *J Neurosci*. 20:2742-8; 2000.
 47. Dib-Hajj SD, Fjell J, Cumimins TR, Zheng Z, Fried K, LaMotte R, Black JA, Waxman SG. Plasticity of sodium channel expression in DRG neurons in the chronic constriction injury model of neuropathic pain. *Pain*. 83:591-600; 1999.
 48. Covey WC, Ignatowski TA, Knight PR, Spengler RN. Brain-derived TNF α : involvement in neuroplastic changes implicated in the conscious perception of persistent pain. *Brain Res*. 859:113-22; 2000.
 49. Suzuki R, Kontinen V, Matthews E, Dickenson AH. Enlargement of receptive field size to low intensity mechanical stimulation in the rat spinal nerve ligation model of neuropathy. *Exp Neurol*. 163:408-13; 2000.
 50. Dickenson AH. Spinal cord pharmacology of pain. *Br J Anaesth*. 75:193-200; 1995.
 51. Petersen M, Eckert AS, Segond Von BG, Heppelmann B, Klusch A, Kniffki KD. Plasticity in the expression of bradykinin binding sites in sensory neurons after mechanical nerve injury. *Neuroscience*. 83:949-59; 1998.
 52. Ossipov MH, Lai J, Malan TP Jr, Vanderah TW, Porreca F. Tonic descending facilitation as a mechanisms of neuropathic pain. In: Hansson PT, Fields HL, Hill RG. Marchettini, editors. *Neuropathic Pain. Pathophysiology and treatment*. Seattle: IASP Press. 107-24; 2001.
 53. Melzack R. *The Puzzle of Pain*. Auckland, Penguin Books. 232; 1977.
 54. Carlen PL, Wall PD, Nadvorna H et al. Phantom limbs and related phenomena in recent traumatic amputations. (NY) *Neurology*. 28: 211-217; 1978.
 55. Doetsch GS. Progressive changes in cutaneous trigger zones for sensation referred to a phantom hand: a case report and review with implications for cortical reorganization. *Somatosensory Motor Research*. 14: 6-16; 1997.
 56. Van Houdenhove BL, Vasquez G, Onghena P et al. Etiopathogenesis of sympathetic dystrophy: a review and biopsychosocial hypothesis. *Clin J Pain*. 8: 300-6; 1992.
 57. Clough GC. Post traumatic pain syndromes. *Br Med J*, 288: 169-170, 1984.
 58. Dotson RM. Causalgia - Reflex sympathetic dystrophy - sympathetically maintained pain: myth and reality. *Muscle Nerve*. 16: 1049-1055; 1993.
 59. Oliveira Jr JO. Aspectos referentes à fisiopatologia comparada entre dor neuropática e espasticidade. *Rev Dor*. 2(1)30; 2000.
 60. Lin TY. *Distrofia simpático-reflexa e causalgia. Estudo clínico e terapêutico, Dissertação (Mestrado)*, São Paulo, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. 1-251; 1995.
 61. Oyen WJG, Arntz IE, Claessens RAMJ et al. Reflex sympathetic dystrophy of the hand: an excessive inflammatory response? *Pain*. 55:151-157; 1993.
 62. Melzack R. Central pain syndromes and theories of pain. In: Casey KL, *Pain and Central Nervous System Disease: The Central Pain Syndromes*. New York: Raven Press. 59-64; 1991.
 63. Oliveira RAA – *Dor central na doença vascular encefálica: caracterização de uma amostra e correlação das variáveis clínicas e da expressão sintomática da dor com as imagens do encéfalo. Dissertação (mestrado)* -

II Consenso de Dor Oncológica

- Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. São Paulo; 2001.
64. Tasker RR, Dostrovsky FO. Deafferentation and central pain. In: Wall PD, Melzack R. *Textbook of Pain*, Edinburgh: Churchill Livingstone. 154-180; 1989.
65. Teixeira MJ. Dor no doente com câncer. In: Teixeira MJ, Braun F^o JL, Marquez JO, Lin TY, editores. *Dor: Contexto Interdisciplinar*. Curitiba: Editora Maio; 2003. Cap 21, p.327-341.
66. Oliveira Jr JO. Dor oncológica. *Acta Oncol Bras*. 14:11-5; 1994.
67. Teixeira MJ. Síndromes Dolorosas. *Rev Med, São Paulo*, 1997; 76:21.26.
68. Foley KM, Roger A, Roude RW - Clinical assessment of cancer pain. *Acta Anesthesiol Scand (Suppl.)* 79:91-96, 1982.
69. Caraceni A, Portenoy RK. An international survey of cancer pain characteristics and syndromes. IASP Task Force on Cancer Pain. *International Association for the Study of Pain*. *Pain*, v.82, n.3, p. 263-74, Sep. 1999.
70. Foley KM - Pain syndromes in patients with cancer. In: Bonica JJ, Ventafridda V. (eds), *Advances in Pain Research and Therapy*, Vol 2, New York:, Raven press; 1979. p. 59-78.
71. Twycross RG, Fairfield S. Pain in far-advanced cancer. *Pain* 14: 303-310, 1982.
72. Figueiró JAB, Teixeira MJ. Reações comportamentais desencadeadas pela dor. *Rev Med, São Paulo*, 1995; 74:67-68.
73. Teixeira MJ – Fisiopatologia da nocicepção e da supressão da dor. In: Alves Neto O, Costa CMC, Siqueira JTT, Teixeira, editores. *Dor. Princípios e Prática*. Porto Alegre: Artmed; 2009. p.145-175.
74. Bond MR - Psychologic and emotional aspects of cancer pain. In: Bonica JJ, Ventafridda V (eds), *Advances in Pain Research and Therapy*, Vol 2, New York: Raven Press, 1979, pp. 1476-1506.
75. Wiechman S. Psychosocial aspects of burn injuries. *BMJ*.2004; 329: 391-393.

3

Avaliação da dor oncológica

3.1. Avaliação para diagnóstico

3.1.1. Avaliação clínica

A dor oncológica foi por muitos anos abordada como uma entidade nosológica única e homogênea, sendo considerada um tipo específico de dor¹. A sua abordagem era feita de forma estereotipada, sendo dado maior ênfase ao ajuste do tratamento farmacológico em detrimento do diagnóstico e da abordagem dos componentes específicos.

Apesar de algumas recomendações ainda apresentarem uma visão da dor oncológica como uma síndrome dolorosa homogênea e única, nas últimas décadas, uma grande quantidade de dados provenientes de estudos clínicos e experimentais tornaram-se disponíveis na literatura, dando base à uma abordagem da dor oncológica que levasse em consideração os diferentes tipos de síndromes dolorosas².

Dessa maneira, as queixas de dor nos pacientes com câncer podem ser decorrentes de:

- Síndromes neuropáticas primárias (ex.: polineuropatia induzida por oxaliplatina ou neuralgia pós-herpética);
- Dores por excesso de nociceção (casos de infiltrações tumorais de partes moles);
- Dores mistas (como a maior parte das dores ósseas);
- Síndromes dolorosas não primariamente

relacionadas ao câncer, mas agravadas por ele (oseoartrose, síndrome fibromiálgica).

De modo objetivo, tanto a anamnese quanto o exame físico devem buscar:

- Caracterização das principais síndromes dolorosas, bem como intensidade, padrão de aparecimento e resposta prévia aos fármacos;
- Confirmação da impressão clínica da história por dados objetivos do exame físico;
- Avaliação da participação de cada um dos componentes da dor crônica (sensitivo-discriminativo, afetivo-emocional e comportamental), e aferição da interferência da dor nas atividades diárias (sono, relação interpessoal etc.) e dos fatores perpetuantes da dor (síndrome fibromiálgica prévia, depressão maior, morbidades clínicas associadas);
- Formulações de propostas terapêuticas, de reabilitação e de reinserção social.

3.1.2. A história da doença

Durante a anamnese, atenção especial deve ser dada aos *termos descritos* pelos pacientes ao descreverem sua dor. Os pacientes que possuem dificuldade descritiva devem ser incentivados e guiados pelo profissional de saúde a fazê-lo. Os descritores não são *inequívocos* e devem servir somente como alerta sobre a presença de diferentes síndromes dolorosas no pacientes com dor. Eis alguns exemplos: dor neuropática

(queimor, formigamento, choque elétrico, alfinetadas, frio doloroso, coceira ou aperto³; dor visceral (cólica); disfunção miofascial (muitas vezes os pacientes descrevem dores difusas ou irradiadas, pois não são capazes de precisar o local exato da dor).

Outras informações como características do aparecimento da dor; fatores de piora e melhora; horário do dia em que ocorre; se é contínua ou intermitente; se há presença de crises de agudização e se as crises apresentam fatores desencadeantes ou não, auxiliam não somente no diagnóstico das diferentes síndromes dolorosas, como também direcionam o profissional de saúde a formular uma proposta terapêutica mais específica e melhor adaptada a cada paciente.

Por exemplo, a informação de que um paciente com doença óssea apresenta não somente dor contínua, mas também episódios de dor aguda intensa (do tipo “*breakthrough*”) em determinada hora do dia é importante não somente para a compreensão do tipo de síndrome dolorosa presente, mas também porque permite que medicações de meia-vida curta e de ação rápida sejam fornecidas de forma antecipada, antes que a dor se torne insuportável. Um outro exemplo é a presença de alodínea mecânica dinâmica em pacientes com dor neuropática (neuralgia pós-herpética). Em alguns pacientes a dor desencadeada pelo toque sobre a área de dor causa dores fortes em formigamento ou em choque, sendo incapacitante e podendo impedir que o paciente use seus óculos ou escove seus dentes (território trigeminal) ou use vestimentas sobre a área de dor. Além de ser uma informação relevante para o diagnóstico da dor neuropática, este fenômeno positivo pode ser controlado por medicações tópicas específicas que não interfiram com o metabolismo de outros fármacos que possam estar sendo utilizados.

3.1.2.1. O exame físico

O exame físico do doente com dor relacionada ao câncer deve contemplar as principais

fases do exame físico tradicional, além do exame cardiovascular, pulmonar, abdominal e circulatório habituais. Salientam-se:

- Mensuração de peso, altura, índice de massa corpórea (IMC), avaliação da pele e cavidade oral: IMC baixo pode indicar desnutrição; a inspeção da pele pode não somente evidenciar o trofismo do doente, como também lesões cutâneas (ex.: varicela zóster); a avaliação da cavidade oral irá evidenciar presença de lesões dentárias, periodontais, abscessos ou estomatite, além de permitir a avaliação da função dos pares cranianos bulbares e do aparelho mastigatório.
- Avaliação osteomuscular e funcional: os principais grupamentos musculares e articulações serão avaliados, quanto à amplitude de movimento, força e presença de sinais patológicos como dor à palpação vertebral ou óssea, sinais de luxação, crepitação e muito frequentemente, presença de disfunção miofascial. A síndrome dolorosa miofascial está presente em até 63,5% dos pacientes com dor relacionada ao câncer⁴ e a sua pesquisa é fundamental uma vez que pode estar indicando uma síndrome dolorosa de tratamento e profilaxia específicos.

As escaras e outras alterações tróficas do tegumento e do tecido celular subcutâneo podem sugerir dermatopatias, neuropatias, artropatias, vasculopatias, traumatismos ou áreas de contato inadequadas. As alterações da cor, temperatura, sudorese, trofismo do tegumento e anexos da pele, tecido celular subcutâneo e edema podem sugerir neuropatias ou síndrome complexa dolorosa regional (SCDR); nódulos subcutâneos podem sugerir neurofibromatose; linfonodos podem sugerir infecções ou doenças neoplásicas. As cicatrizes podem indicar infecção, traumatismos cirúrgicos ou acidentais prévios; fissuras e manchas tegumentares podem indicar infecção, uso de drogas, fotossensibilidade ou condições inflamatórias ou infecciosas. Áreas de hiperemia e úlceras em pontos

de apoio ou cicatrizes de queimaduras podem sugerir comprometimento da sensibilidade; as escoriações podem resultar de prurido, disestesias ou doenças dermatológicas; alterações na espessura e na textura da pele podem sugerir esclerodermia; alterações na cor ou na pigmentação tegumentar podem representar insuficiências arterial, venosa, linfática e ou alterações neurovegetativas; telangectasias e equimoses podem indicar comprometimento vascular ou hepático⁵.

Há manobras que auxiliam a identificar o comprometimento e as anormalidades músculo-esqueléticas. A palpação dos músculos deve ser realizada sistematicamente, observando os sinais e os relatos de dor localizada ou referida; os espasmos musculares; as bandas tensas; os pontos gatilhos e os pontos dolorosos. A identificação de espasmos musculares, de áreas de dor muscular, de pontos-gatilho (área onde a palpação desencadeia dor localizada e ou irradiada) e das zonas reflexas sugerem síndromes dolorosas miofasciais (SDM). A SDM pode ocasionar limitação dolorosa da amplitude articular⁵. A presença de pontos dolorosos difusos pelo corpo, na ausência de pontos-gatilho miofasciais, sugere síndrome fibromiálgica. A palpação pode evocar atitudes ou expressões peculiares ou aumento do desconforto; quando desproporcionais à intensidade da sintomatologia descrita durante entrevista e aos achados do exame físico, pode sugerir alterações psíquicas como ansiedade, histeria, hipocondria, simulação, comportamento doloroso ou ganhos secundários⁵⁻⁷. O agravamento da dor durante a movimentação das articulações pode denotar artropatia; o agravamento durante a tosse, espirro, manobra de Valsalva, ortostatismo ou adoção de postura sentada e melhora durante o decúbito, denotam afecções compressivas radiculares ou medulares^{5,8,9}.

A palpação dos tendões e dos ligamentos pode sugerir tendinopatias e entesinopatias; dos processos espinais, facetas articulares, músculos, tendões, ligamentos, fâscias e enteses pode

induzir dor e sugerir comprometimento localizado orgânico ou funcional destas estruturas anatômicas. A percussão com as extremidades dos dedos ou com martelo (para evocar sons, sinal de Tinel, ou dor) pode revelar afecções espinais, musculares e neuropatias. Algumas manobras podem denotar anormalidades específicas. O exame da marcha nas extremidades dos pés e no calcâneo pode avaliar ocorrência de déficits motores ou anormalidades osteoarticulares. A palpação pode revelar dor em áreas aonde ocorre ou não queixa espontânea de dor ou ainda revelar presença de tumores. Contraturas ou encurtamentos musculares e instabilidade articular podem ser evidenciados por meio de várias manobras^{5,7}.

- Os exames provocativos de dor devem ser executados ao final da avaliação, para reduzir a frequência de achados falso-positivos ou negativos. É necessária correlação entre as queixas, fatores de melhora e de piora da dor, padrões da dor e os achados clínicos.
- *Exame neurológico:* O exame neurológico faz parte integrante da avaliação do paciente com câncer. Além das manobras e exames de força, coordenação, marcha e pares cranianos, há grande ênfase na pesquisa de reflexos profundos e superficiais, que podem confirmar acometimento medular, encefálico ou do sistema nervoso periférico. O exame da sensibilidade é fundamental uma vez que é a base do diagnóstico da dor neuropática (DNe), presente em 65% dos doentes com câncer³. A presença de fenômenos positivos (alodínea mecânica dinâmica e térmica ao frio, hiperpatia, hiperalgesia mecânica, sinais de irritação radicular) ou negativos (hipoparestesia, hipoalgesia, hipoestesia tátil e térmica ao frio) sobre a área de dor, em um território topograficamente relacionado à uma lesão do sistema somatosensitivo é a base do diagnóstico da DNe e deve ser pesquisado em todos os pacientes com dor.

- *Avaliação funcional.* Visa avaliar a capacidade desses pacientes realizarem tarefas no seu dia-a-dia. Avaliar o paciente funcionalmente quanto aos seus desempenhos nas atividades de vida diária (AVD), como higiene, alimentação, transferência e vestuário, e também nas atividades instrumentais da vida diária (AIVD), como a capacidade de preparar refeições, fazer compras e executar tarefas domésticas auxilia na detecção do impacto funcional da doença, como também a sua evolução.

Os questionários de avaliação de incapacidade podem identificar doentes que apresentam déficits e incapacidades relacionadas a problemas físicos e emocionais e às dificuldades em enfrentar ou lidar com a dor. Os doentes podem apresentar insatisfação no trabalho, crenças de medo e evitação, que induzem imobilismo e facilitam a perpetuação de disfunções biopsicossociais ou combinação de vários desses fatores. Vários instrumentos ou inventários foram desenvolvidos com essas finalidades. Avaliação funcional também pode ser realizada através de questionários específicos para determinadas afecções, como o questionário de Rolland-Morris, para lombalgia, ou DASH, para os com comprometimento de membros superiores.

- *Toque retal.* Tem importância maior na investigação de algias pélvicas crônicas relacionadas ao câncer, em que a disfunção miofascial da musculatura do assoalho pélvico é frequentemente a responsável pelo mecanismo de dor.

3.1.2.2. Exames complementares

- *Laboratoriais:* Há uma série de exames laboratoriais que podem auxiliar no diagnóstico ou manejo do pacientes com dor relacionada ao câncer. A presença de paraproteínas no sangue ou urina, por exemplo, podem indicar a presença de polineuropatias

inamatórias relacionadas ao mieloma múltiplo ou a plasmocitomas; anticorpos anti-Hu estão presentes na neuropatia paraneoplásica, síndrome paraneoplásica mais frequentemente associada à ocorrência de dor.

- *Exames de imagem e neurofisiológicos:* Exames de imagem possuem um papel central no manejo do paciente com câncer. No paciente com dor servem para evidenciar o acometimento do sistema somato-sensitivo (fundamental para o diagnóstico de DNe). O mesmo vale para cintilografia óssea, que pode evidenciar acometimento ósseo. Exames de condução nervosa periférica e de limiar térmico realizados pelo teste quantitativo da sensibilidade são úteis para documentação e seguimento de pacientes com acometimento de nervos periféricos de fibras grossas e finas.

3.1.3. Avaliação da Intensidade da dor

A dor que não é medida não pode ser tratada. A dor crônica é multidimensional e tem os seguintes componentes: a) sensitivo-discriminativo (aonde dói, o quanto dói, como dói, quando dói); b) afetivo-emocional (repercussão da dor no afeto e humor); e c) cognitivo-comportamental (impacto da dor na relação do indivíduo com os outros).

Na avaliação podem ser usados os seguintes instrumentos:

3.1.3.1. Escalas unidimensionais

Servem para medir unicamente a intensidade da dor. As mais utilizadas são:

- *Escala numérica de dor* (ENV) de 0 a 10 (sem dor até dor mais forte imaginável);
- *Escala visual analógica* (EVA), usada como primeiro instrumento pela facilidade de aplicação e reprodutibilidade. Ela afere o componente sensitivo-discriminativo da dor em uma linha de 10 cm, com “ausência de dor” e “dor máxima imaginável” nos seus extremos.

3.1.3.2. Escalas multidimensionais

Sevem para medir e avaliar o efeito da dor no humor, nas atividades diárias e na qualidade de vida. São muitas as escalas de dor multidimensionais validadas e traduzidas para o português; algumas delas, específicas para cada um dos componentes da dor. Podem ser utilizadas de forma complementar em populações específicas.

- *Questionário McGill de Dor* (multisensitivo): é a mais conhecida de todas; mede também a localização da dor.
- *Inventário Breve de Dor*: mede a interferência da dor na qualidade de vida do doente.
- *Locus de controle e dramatização* (“catastrofismo”): medem enfrentamento e suas subpartes.
- *McGill reduzido*: mede o componente sensitivo e afetivo da dor de forma simplificada
- *Escala de Ansiedade e Depressão*: avalia alteração de humor que pode ser correlacionada com a intensidade de dor.

As escalas devem ser adequadas à população em questão. Idosos, crianças, indivíduos com status cognitivo reduzido são populações especiais que merecem atenção, havendo escalas específicas para cada tipo de dor ou síndrome algica, como: a LANSS (Leeds Assessment or Neuropathic Symptoms and Sign), a DN-4 (Dor Neuropática 4), entre outras^{10,11}. Recentemente, a DN-4 teve sua validação psicométrica validada para o português falado no Brasil³. Atualmente, é o único destes instrumentos validados para a nossa população. Sua aplicação é de fácil realização, levando cerca de 75 segundos para execução. Nela, há sete perguntas sobre a qualidade da dor, que devem ser respondidas por sim ou não de acordo com a presença ou ausência. É importante explicitar ao paciente que todos os descritores se referem à mesma dor, de mesma localização. Os últimos três itens são igualmente dicotomizados em sim e não, de acordo com a presença de dor ao toque, da perda de sensibili-

dade ao toque e da diminuição da dor à picada sobre a área dolorosa. Devem ser pesquisados através do uso de um alfinete e algodão durante o exame físico habitual. O DN-4 tem sensibilidade e especificidade de cerca de 90%, tendo atualmente sua validação linguística em mais de 80 línguas. O seguimento de pacientes com dor neuropática e a avaliação de seus sintomas de forma longitudinal também foi objeto de um questionário, chamado de *Inventário de Sintomas de da Dor Neuropática* (NPSI). Este inventário é atualmente o único específico para seguimento de pacientes com dor neuropática, ou com dores mistas de componente neuropático significante. Já foi validado para o português¹² e está atualmente em fase final de validação psicométrica em nosso meio.

3.1.3.3. Escalas específicas para síndromes dolorosas

O Questionário para diagnóstico de dor neuropática (DN4): é baseado na identificação de uma lesão do sistema somato-sensitivo, associado a dor de características neuropáticas (como queimor, choques elétricos, formigamentos dolorosos) em um território corporal topograficamente relacionado a esta lesão.

O paciente com dor relacionada ao câncer pode apresentar dores neuropáticas primárias como polineuropatias dolorosas pós quimioterapia ou inflamatórias, além de neuralgia pós herpética. Mas na maior parte dos casos, os pacientes apresentam síndromes mistas. Nestes casos além de anamnese e exame físico detalhado, tem-se utilizado na literatura escalas específicas para rastreamento de dor neuropática com o intuito de serem identificados componentes neuropáticos de síndromes mistas no paciente com câncer e tratados com medicações específicas. Assim, uma corrente de autores europeus iniciou estudos para confecção e validação de questionários que auxiliem o não especialista em dor

a detectar e restrear dores com componente neuropático significativo. Há várias escalas disponíveis que podem ser utilizados pelos profissionais da saúde.

3.1.4. Características da dor

3.1.4.1. Localização

Embora a localização e a distribuição da dor sejam fundamentais para o diagnóstico da causa, deve ser lembrado que dependendo dos locais onde a dor se origina, é possível localizá-la com pequena margem de erro (pele, membranas mucosas e inervação dessas estruturas) ou com maior dificuldade (estruturas somáticas e viscerais profundas). A dor pode ser classificada em *localizada*, quando fica confinada ao seu local de origem, sem qualquer tipo de irradiação; *irradiada*, quando se transmite ao longo de um nervo, tanto com distribuição segmentar, como periférica e *referida*, que se origina em estrutura somática ou visceral profunda e é referida para uma região distante, dentro do mesmo segmento. É muito frequente, na dor oncológica, haver mais de um tipo de localização da dor.

3.1.4.2. Descritores / palavras

- *Dor nociceptiva somática*: dolorosa, latejante, pulsátil, opressiva.
- *Dor visceral*: câimbra, cólica, aperto, latejante.
- *Dor neuropática*: choque elétrico, ardor, queimação, agulhada, amortecimento, formigamento.

3.1.4.3 Padrão temporal

- *Dor persistente*: responde bem ao tratamento.
- *Dor tipo “breakthrough”*: ocorre quando o controle da dor basal é alcançado, e ainda assim o paciente apresenta episódios repetidos de dor em picos, de início súbito e agudo.

3.1.4.4. Qualidade

- *Dor causada pelo tumor* (infiltração óssea; compressão ou infiltração de nervos periféricos; infiltração do neuro-eixo; infiltração e oclusão de vasos sanguíneos e linfáticos; infiltração de vísceras ocas ou invasão de sistemas ductais de vísceras sólidas)
- *Dor causada pelo tratamento* (dor pós-operatória; dor pós-radioterapia; dor pós-quimioterapia)
- *Dor não relacionada ao câncer ou ao seu tratamento*.
- *Dor por excesso de nocicepção*: tipo mais comum de dor no câncer (processo inflamatório ou infiltração de tecidos pelo tumor)
- *Dor neuropática*: quando ocorre envolvimento de nervos em SNP ou SNC.
- *Dor mista*: associação de dor por nocicepção e DNe. Pode estar presente em mais de 50% dos pacientes em fase avançada da doença⁸⁻¹¹.

3.1.5. Tratamentos prévios: descrição e percentual de melhora

Durante a avaliação da dor impõe-se uma história completa das medicações que já tenham sido prescritas para dor; o que o paciente está usando no momento da consulta e se há disparidade entre o que foi prescrito e o que o paciente está utilizando. Pacientes com câncer são relutantes em tomar medicações analgésicas por inúmeras razões como: presença de efeitos adversos, falta de eficácia, custo elevado, medo de vício ou tolerância, entre outras, resultando em limitada aderência ao tratamento. Pacientes devem ser aconselhados a trazerem na consulta todas as embalagens de medicamentos que estão utilizando, para desfazer confusão daquilo que é específico para dor e do que serve para outras situações. Devem ser pesquisados os resultados obtidos com as medicações já prescritas anteriormente à consulta, as doses alcançadas e a presença ou não de efeitos adversos. Pacientes devem ser questionados sobre história passada ou atual de drogas ilícitas ou álcool.

3.2. Avaliação do impacto da dor e aspectos relacionados

3.2.1. Interferência nas atividades diárias e desempenho funcional

A dor tem importante impacto no desempenho das atividades de vida diária e no desempenho funcional. A avaliação destes aspectos pode ser realizada com a aplicação de instrumentos específicos, tais como a Escala de Desempenho funcional de Karnosky (Karnosky Performance Scale) ou através de componentes pertencentes a escalas de dor, a exemplo do Inventário Breve de Dor.

3.2.2. Qualidade de vida

A avaliação de outros construtos como atividades de vida diária, humor e qualidade de vida, informam sobre o impacto da dor na vida do indivíduo.

A avaliação da qualidade de vida deve ser sempre realizada utilizando instrumentos traduzidos e validados para o português, que sejam de fácil compreensão e rápido preenchimento.

A Qualidade de Vida Relacionada à Saúde (QVRS) pode ser mensurada por instrumentos genéricos e específicos. Os genéricos são os de base populacional, não sendo específico para doença, raça, idade, sexo ou grupos. São mais apropriados para aplicação em estudos epidemiológicos, planejamento e avaliação de saúde. Os específicos são os que avaliam as situações relacionadas à qualidade da vida cotidiana dos indivíduos, subsequente à experiência de determinadas doenças, agravos ou intervenções médicas, sendo utilizados apenas em grupos específicos por doenças, grupo etário, sexo etc.¹³.

Os instrumentos genéricos, embora sejam úteis para fazer comparações entre indivíduos com diferentes doenças, não apresentam a especificidade necessária para determinar o verdadeiro impacto, seja dano ou benefício, de tratamentos¹⁴. Assim, os instrumentos especí-

ficos deveriam ser preferencialmente utilizados em ensaios clínicos e para avaliar resposta terapêutica na prática clínica diária.

Os instrumentos genéricos mais utilizados são os propostos pela Organização Mundial da Saúde (OMS) que são o WHOQOL-100¹⁵ e o WHOQOL-bref e os derivados do *Medical Outcomes Study* (MOS), como o SF-36 (36 - item Short Form Health Survey), o SF-20 e o Sickness Impact Profile (SIP)^{13,16}.

Na oncologia há uma grande diversidade de instrumentos disponíveis, principalmente em língua inglesa. Os dois conjuntos de instrumentos mais utilizados tanto na pesquisa quanto na clínica foram elaborados por grupos cooperativos europeus e americanos que estudam os efeitos dos tratamentos na QVRS. Na Europa, o *European Organization for Research in the Treatment of Cancer Questionnaire* (EORTC QLC-30) é o instrumento mais empregado¹⁷, enquanto nos Estados Unidos o FACT-G (*The Functional Assessment of Cancer Therapy*) é o mais frequentemente utilizado¹⁸. Os dois instrumentos são genéricos, podendo ser utilizados para todos os tipos de câncer¹³.

O Questionário de qualidade de vida da Organização Europeia para pesquisa e tratamento do câncer (EORTC-QLQ-C30) foi inicialmente elaborado por Aaronson e colaboradores, em 1993¹⁷, na Holanda, e já está disponível na terceira versão. O FACT-G foi desenvolvido por Cella e cols., em 1987¹³, nos Estados Unidos, e já está em sua quarta versão, sendo atualmente denominado de *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Measurement System* (FACIT). Os dois instrumentos estão disponíveis em português brasileiro e têm sido utilizados em vários estudos.

Os instrumentos EORTC-QLQ-C30 e o FACIT incluem um módulo com itens nucleares (core) e módulos específicos por tipo de câncer, tratamento ou sintoma. Ao serem aplicados é sugerido que seja utilizado o *core* e o módulo específico.

Se o objetivo da aplicação dos instrumentos de medida de QV é avaliar efetividade de intervenções, estes devem ser preenchidos pelo paciente antes de iniciar o tratamento ou seguimento e ao longo do tratamento em cada uma das consultas de retorno e também ao final da terapia. Caso o paciente não consiga comunicar-se de forma escrita ou verbal, deve-se verificar se o instrumento foi também validado para ser preenchido por alguém, que pode ser o familiar mais próximo, o cuidador ou o próprio paciente.

3.2.3. Humor

As emoções e o humor também exercem importante papel na maneira como o doente lida com o processo de adoecimento e com a dor. É comum que o paciente com dor oncológica reaja emocionalmente à experiência, podendo expressar tristeza, desapontamento, medo, ansiedade e raiva. Qualquer uma destas emoções pode ser interpretada como transtorno psiquiátrico quando a intensidade excede a capacidade própria de suportar o desconforto e o indivíduo não dispõe de estratégias de enfrentamento eficientes que permitam a adaptação às exigências da situação¹⁹.

Os transtornos de humor podem interferir tanto na percepção quanto na tolerância à dor e isso se torna importante uma vez que transtornos de humor para o lado da depressão, ansiedade ou ambos são comumente associados à dor crônica. Em geral, estes transtornos advêm da cronicidade do processo doloroso, ou seja, resultam mais do longo período de sofrimento do que se constituem na causa primária da dor.

O uso de escalas de humor pode auxiliar os profissionais da área da saúde a levantarem a suspeita da presença de transtornos de humor quando os escores são altos e pode sinalizar a importância de encaminhamento para acompanhamento pelo serviço de saúde mental para definição de diagnóstico e conduta clínica. Den-

tre as escalas de humor utilizadas mundialmente e que foram traduzidas e adaptadas para a realidade brasileira, as mais utilizadas e de fácil aplicabilidade são o Inventário Beck de Depressão (BDI)²⁰ e a Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS)²¹.

3.2.3.1. Inventário Beck de Depressão (*Beck Depression Inventory - BDI*)

O BDI foi desenvolvido inicialmente para uso em doentes psiquiátricos e na população em geral, tendo sido traduzido e adaptado para a realidade brasileira. É uma escala de auto-relato de 21 itens, cada um com quatro graus crescentes de gravidade de depressão, com escores de zero a três. Os itens referem-se à tristeza, pessimismo, sensação de fracasso, falta de satisfação, sensação de culpa, sensação de punição, autodepreciação, autoacusações, ideias suicidas, crises de choro, irritabilidade, retração social, indecisão, distorção da imagem corporal, inibição para o trabalho, distúrbio do sono, fadiga, perda de apetite, perda de peso, preocupação somática, diminuição de libido⁷.

O escore total corresponde à soma dos escores individuais dos itens e a pontuação máxima é de 63 pontos. Quando o indivíduo selecionar mais de um item, deve-se considerar aquele com pontuação maior. O BDI é indicado para sujeitos de 17 a 80 anos e escores entre 18 e 19 pontos indicam possível depressão leve^{20,22}. Os autores do BDI referem que o ponto de corte para depressão em indivíduos saudáveis deveria ser 21, e que valores entre 17 a 20 caracterizariam disforia²⁰. Este mesmo ponto de corte também foi proposto para indivíduos com dor, pois em estudo desenvolvido com pacientes com dor crônica foi verificado que para este grupo o ponto de corte do BDI também deveria ser 21, visto que este foi o escore apresentado pelos pacientes definidos como tendo depressão, segundo os critérios estabelecidos pelo manual diagnóstico e estatístico de desordens mentais²³.

3.2.3.2. Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão – HAD (*Hospital Anxiety and Depression scale*)

Esta escala para autopreenchimento foi desenvolvida para auxiliar na distinção entre transtornos de humor e outras doenças clínicas, como a dor crônica. A versão em português foi validada para doentes internados em enfermaria de clínica médica, doentes ambulatoriais e população em geral. Ela contém 14 itens, sete dos quais avaliam ansiedade e sete que indicam depressão. A pontuação em cada subescala pode ir até 21 pontos e qualquer pontuação acima de 7 sugere transtorno de humor (8 para ansiedade e 9 para depressão). Ela tem sido utilizada para rastreamento diagnóstico e para medir gravidade de ansiedade e depressão^{24,25}.

A raiva é outra emoção que aparece com frequência nos pacientes, mas que até hoje recebeu pouca atenção na literatura sobre dor. Sabe-se, entretanto, quando esta emoção está acentuada, pode tornar-se um obstáculo para o tratamento da dor, dificultando a adesão e o relacionamento com a equipe²⁶.

3.2.4. Enfrentamento

Os recursos de enfrentamento (*coping*) podem ser compreendidos como pensamentos e ações que têm a intenção de alterar a percepção do adoecimento ou da intensidade da dor, bem como a habilidade para manejar ou tolerar dor e continuar as atividades diárias²⁷. As estratégias de enfrentamento podem ser consideradas ativas ou passivas e a eficácia depende do indivíduo e das circunstâncias envolvidas. A identificação das estratégias de enfrentamento facilita a ressonância entre as condutas de intervenção e as necessidades do doente, favorecendo a adesão ao tratamento.

Várias escalas de enfrentamento vêm sendo desenvolvidas e, dentre estas, destaca-se o *Coping Strategies Questionnaire* - CSQ²⁸, já traduzido e adaptado para a língua portuguesa como Questionário de Estratégias de Enfrenta-

mento da Dor - QEED^{29,30}. Este questionário é composto por 50 questões que classificam as estratégias de enfrentamento em sete categorias (seis cognitivas e uma comportamental): distração da atenção, reinterpretação das sensações dolorosas, autoafirmações de enfrentamento, ignorar as sensações de dor, rezar e esperar, catastrofização e aumento do nível de atividades diárias.

Identificar as estratégias mais utilizadas pelo doente permite que o profissional de saúde tenha consciência dos recursos que ele acredita dispor para enfrentar a dor e, sobretudo, amplia a compreensão do por que alguns doentes não se sentem capazes de enfrentar determinadas situações³¹.

3.2.5. Sono

A avaliação dos pacientes com dor deveria também incluir a avaliação do sono, visto que as alterações do sono são frequentemente observadas em pacientes com dor crônica, e estas podem resultar em piora da dor, da qualidade de vida e do humor destes indivíduos³².

A avaliação do sono é feita, principalmente, utilizando-se três metodologias: características da polissonografia e actigrafia, medidas de autorrelato e dosagem de neurotransmissores³³. Na prática, em serviços de dor, os instrumentos de auto-relato, que geralmente avaliam a qualidade do sono, são os mais indicados para serem utilizados, devido ao menor custo e menor tempo para utilização.

A polissonografia (PSG) consiste na avaliação dos padrões de eletroencefalograma (EEG), eletromiograma (EMG) e eletrooculograma (EOG), através de transdutores de sinal colocados sobre o crânio, membros (tíbia) e olhos. Além disto, a PSG fornece dados sobre o tempo total de sono, a eficiência do sono e o número de despertar^{34,35}.

A actigrafia é um método usado para estimar os padrões de sono-vigília baseado na atividade motora. O instrumento é do tamanho de

um relógio de pulso e próprio para ser utilizado no braço não dominante (Korszun et al., 2002)³⁶. Indica também o número de despertar, o tempo total de sono e a eficiência do sono. Entretanto estudo comparativo realizado entre PSG, actigrafia e avaliação subjetiva do sono verificou que a actigrafia superestimou o tempo total de sono (TTS) e a eficiência do sono. Assim indicou-se a sua utilização sempre associada à avaliação subjetiva^{34,37}.

O relato da qualidade do sono pode ser obtido utilizando-se instrumentos de autorrelato que inclui questões referentes ao tempo total de sono, a autoeficácia do sono, o tempo gasto para iniciar o sono e o número de vezes que acorda durante o sono. Como exemplo tem-se o Clinical Psychopathological Rating Scale (CPRS), o Sleep Self-efficacy Scale, o Leeds Sleep Evaluation Questionnaire (LSEQ), o Post Sleep Inventory (PSI), o Epworth Sleepiness Scale (ESS), o Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), o The Pre-sleep Arousal Scale (PSAS), o Mos-Sleep Scale.

Alguns instrumentos são utilizados nos estudos visando confirmar e estabelecer o diagnóstico e também determinar a intensidade da insônia, como por exemplo o The Structured Interview for Sleep Disorders (SIS-D).

Dentre os instrumentos de autorrelato o Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) é um dos mais utilizados, contendo 19 itens agrupados em 7 escores/componentes (Quadro 1), e provê um índice da qualidade do sono num intervalo de um mês³⁸.

O PSQI é um instrumento originalmente de língua inglesa³⁸ que foi traduzido para o português por Ceolim (1999)³⁹.

O cálculo do escore de cada componente tem critérios e orientações específicas, sendo que os mais altos escores indicam pior qualidade do sono.

3.2.6. Adesão ao tratamento

Sabe-se que os doentes podem apresentar disponibilidade diferente para lidar com mu-

Quadro 1 - Componentes do PSQI

Componentes	Questões
Qualidade subjetiva do sono	6
Latência do sono	2 e 5a
Duração do sono	4
Eficiência do sono	1, 2 e 3
Distúrbio do sono	5b a 5j
Uso de medicação para dormir	7
Sonolência diurna e distúrbios durante o dia	8 e 9

danças subjacentes ao enfrentamento do adoecimento e quadro de dor. É preciso reconhecer o grau de motivação do doente para seguir as condutas indicadas pela equipe multi ou interdisciplinar. São cinco os estágios que podem alterar comportamentos relacionados à saúde: pré-contemplação, contemplação, preparação, ação e manutenção⁴⁰. As pessoas podem avançar ou retroceder nesses estágios de forma não linear. No estágio de pré-contemplação, o paciente acredita que seu adoecimento (dor) é um problema que só pode ser resolvido pelo médico por meio de remédios ou procedimentos cirúrgicos. O indivíduo não reconhece que mudanças comportamentais podem auxiliar no manejo da dor e entendem que orientação de outros profissionais da área da saúde, principalmente fisioterapeutas e psicólogos, é perda de tempo. Prevalece a postura passiva em relação a qualquer tratamento proposto, e todos os esforços estão voltados para a busca de cura. Já no estágio de contemplação o doente começa a reconhecer que poderia beneficiar-se aprendendo estratégias de enfrentamento para adaptação à doença ou ao manejo da dor, mas não as considera tão necessárias. Ele entende que apenas a atenção médica para tratar seu problema pode ser limitada e pondera a possibilidade de mudanças comportamentais à medida que ele se vê mais ativo, sentindo-se mais responsável no processo de controle da doença e da dor. No estágio seguinte, o de preparação, ele está engajado no aprendizado de estratégias para se adaptar ao câncer ou no manejo da dor e já não acredita na

existência de um remédio mágico ou de um procedimento que elimine o seu problema de uma vez. No estágio de ação, ele incorporou as estratégias de enfrentamento e fez mudanças em seus comportamentos no dia-a-dia. O doente se sente ajustado ao diagnóstico clínico e capaz de ter autocontrole sob o quadro algico. Ainda existe o estágio de manutenção, quando o indivíduo continua esforçando-se para atingir seu objetivo final, no caso da dor, da remissão do quadro ou da reabilitação. Deve-se lembrar que a recaída faz parte do processo de mudança e que o profissional deve ajudar o doente a não se sentir desmotivado nem desvalorizado.

Embora reconhecer os hábitos de saúde facilite a organização de um plano de ação mais eficaz por parte da equipe, não se pode garantir a adesão integral do paciente ao tratamento, se não forem consideradas suas necessidades e motivações gerais⁴¹. A atenção à narrativa do doente favorece a mobilização de valores e objetivos intrínsecos que estimulam mudanças de comportamento^{42,43}.

3.3. Avaliação da adequação do tratamento

A avaliação do tratamento da dor deve ser realizada não apenas nos ensaios clínicos, mas diariamente pelos profissionais de saúde que cuidam de indivíduos com dor.

A dor deve ser mensurada sempre antes e após a administração de qualquer fármaco ou intervenção não-farmacológica, devendo também ser avaliada a adequação do tratamento prescrito e em uso em relação à intensidade da dor referida pelo paciente.

A avaliação da adequação do controle da dor pode ser realizada com a utilização de diferentes índices, sendo o *Pain Management Index* (PMI), traduzido como Índice de Controle da Dor (ICD), um dos mais aceitos e utilizados mundialmente, não tendo sido ainda identificado um outro índice que o substitua⁴⁴.

O ICD é um índice, inicialmente proposto por Cleeland e cols.⁴⁴ para avaliar adequação do tratamento da dor, sendo baseado na diferença entre os medicamentos prescritos e a intensidade da pior dor nas últimas 24 horas. Este índice foi submetido à avaliação por diversos pesquisadores, sendo feitas algumas propostas de alterações. Dentre estas propostas, inclui-se a utilização da dor média e dos medicamentos em uso como fatores para calcular o índice.

O ICD deve ser calculado considerando a intensidade de pior dor (dor mais forte ou dor média) nas últimas 24 horas e os medicamentos prescritos. A cada um destes aspectos é dado um determinado peso:

- Intensidade da dor:
 - Sem dor = 0;
 - Leve = 1;
 - Moderada = 2;
 - Intensa = 3.
- Nível da terapia:
 - Nenhum analgésico = 0;
 - AINH e analgésicos antipiréticos = 1;
 - Opioide fraco = 2;
 - Opioide forte = 3.

A partir dos pesos dados acima, é calculado o ICD, segundo a fórmula abaixo:

$$\text{ICD} = \text{nível da terapia} - \text{intensidade da dor}$$

Os escores do PMI podem variar de -3 a 3, sendo que escores menores que zero (< 0) indicam controle inadequado da dor e valores maiores ou iguais a zero (³ 0) indicam controle adequado da dor.

Ward e colaboradores (1993)⁴⁵ propuseram uma modificação no PMI considerando que o mesmo deveria ser calculado subtraindo a intensidade de dor dos medicamentos em uso e não dos medicamentos prescritos. Dessa maneira, a adequação do tratamento da dor, especialmente quando os pacientes são admitidos em serviços de dor provenientes de outros serviços

seria avaliada de uma maneira alternativa.

O ICD apresenta limitações visto que não considera a dose administrada do fármaco, mas apenas o tipo de medicamento em uso. Além disto, não considera os medicamentos adjuvantes (antidepressivos, anticonvulsivantes, corticosteroides etc.), os quais desempenham um importante papel no controle da dor, principalmente da Dne¹¹. Desta forma, o paciente pode ter o medicamento correto prescrito, mas em uma dose inadequada, e, portanto, o resultado da avaliação não é fidedigno.

3.4. Avaliação do risco para uso abusivo de opioides

Instrumento desenvolvido para a estratificação do risco de desenvolvimento de comportamento aberrante ao usar opioides. Autoaplicável, com cinco questões respondidas com sim ou não. Cada resposta afirmativa recebe um escore levando-se em conta o sexo do paciente e então os escores são somados. Escores de 0-3: baixo risco; 4-7 risco moderado; ≥ 8 alto risco. Instrumento com excelente capacidade discriminativa em homens e mulheres e de fácil aplicação⁴⁶.

3.5. Avaliação psicológica

A construção do significado do adoecimento ou da dor depende da estrutura de personalidade do doente e de seu estado emocional, das crenças e pensamentos que permeiam o seu ambiente sociocultural, bem como de comportamentos, atitudes e posturas reforçados pela rede social mais próxima. Sendo assim, realizar uma avaliação psicológica requer análise detalhada das dimensões cognitivas, afetivas e comportamentais dos indivíduos. É preciso eleger quais instrumentos de avaliação que, aliados à entrevista, podem favorecer a formulação do diagnóstico psicológico e o foco de atendimento, levando-se em conta sempre as particularidades de cada doente. A análise de sua nar-

rativa é um dos fatores preponderantes para o desenvolvimento do parecer psicólogo. Na entrevista, o objetivo central é o de identificar o foco do sofrimento, ou seja, o caminho de acesso aos conflitos intrapsíquicos que envolvem a relação entre a manifestação física da doença e a psicodinâmica individual. Durante a entrevista, o profissional precisa localizar o significado que a doença ou a dor assumiu no cotidiano do doente e identificar o sofrimento emergente. Alguns pontos, além dos dados de identificação e sócio-demográficos, merecem investigação cuidadosa³¹.

Autoimagem: É a percepção que o indivíduo tem de si mesmo e a visão que acredita que os outros tenham dele. Deve-se verificar o grau de autoestima e a consciência corporal.

Afetividade: Identificar as emoções que permeiam a relação do doente com ele mesmo e com aqueles que o cercam. É importante avaliar o suporte psicossocial.

Cognição: Checar as crenças, expectativas, receios e fantasias que ele tem em relação aos seus problemas (identificar elementos estressores). Quais são suas fontes de motivação, como ele define qualidade de vida, a sua prática e aplicabilidade. Detectar crenças disfuncionais e pensamentos negativos, como catastrofização, vitimização, culpa, generalização exagerada e ênfase no tema dor ou sofrimento. Avaliar a utilização de estratégias cognitivas de enfrentamento funcionais, presença de auto-eficácia, ou seja, crenças na capacidade individual de organizar e executar as ações necessárias para lidar com situações potencialmente estressantes⁴⁷.

Cotidiano: Avaliar o impacto da dor na vida do paciente em diferentes áreas como ambiente familiar, lazer, vida social, vida amorosa, atividade sexual, trabalho e na sociedade na qual ele está inserido. Procurar quais são as fontes

de descarga de tensão e de prazer e o quanto elas foram prejudicadas pelo quadro algico.

História de vida: Questionar sobre acontecimentos relevantes positivos e negativos em diversos contextos de sua vida: moradia, trabalho, vida amorosa, familiar, perdas, preocupações recentes e situações traumáticas. Checar o quanto ele se encontra realizado ou frustrado com o curso de sua vida.

História do adoecimento atual e experiências passadas: Identificar crises anteriores e quais recursos dispôs para lidar com situações de crise (atenção voltada para minimizar a emoção ou buscar soluções para o problema) e em qual proporção os seus esforços foram recompensados. Investigar o ajustamento ao adoecimento crônico e as expectativas e a adesão ao tratamento. Abordar ainda se há antecedentes mórbidos pessoais (gerais e psiquiátricos) e familiares.

Projeto de vida: Verificar se o indivíduo identifica seus desejos e metas para a sua vida desvinculados do papel de doente. Muitos só conseguem aspirar à cura da dor e paralisam outros planos em função do adoecimento.

Existem vários instrumentos internacionais que foram traduzidos ou adaptados para a população brasileira. Profissionais que trabalham em clínicas de dor no Brasil vêm desenvolvendo novos protocolos e questionários para responder às necessidades do trabalho em equipe e da nossa população.

3.6. Avaliação da religiosidade e espiritualidade

Os termos espiritualidade, religiosidade e bem-estar espiritual têm sido utilizados de maneira intercambiável, porém referem-se a conceitos diferentes. A religiosidade é a “extensão na qual um indivíduo acredita, segue e pra-

tica uma religião e tem um sistema de adoração e doutrina específica que é partilhada com um grupo”; é “um sistema organizado de crenças, práticas, rituais e símbolos designados a facilitar a proximidade com o sagrado ou transcendente”. Religião é o termo usado para crenças e práticas formais ou ritualizadas que são divididas com um grupo de pessoas.

A espiritualidade tem sido conceituada como a “essência individual como pessoa, relacionamento com um poder superior, relacionamentos e conexões com os outros, e a busca por preenchimento, significado e propósito na vida; “o caminho no qual as pessoas entendem suas vidas em suas visões definitivas de significado e valor”; “a busca pessoal para entender questões elementares sobre a vida, sobre sentido, e sobre relacionamento com o sagrado ou transcendente, os quais podem (ou não) direcionar ou proceder do desenvolvimento de rituais religiosos e a formação de comunidades”; algo que “não se limita a crenças e práticas e questiona o significado e razão da vida”; “qualidade inerente aos seres humanos que envolve fé e prontidão para crer, uma busca por significado e propósito na vida, um senso de conexão com os outros e a transcendência do eu, resultando em sensação de paz interior e bem-estar”; “necessidade de encontrar significado, propósito e preenchimento na vida; esperança e vontade de viver; crenças e fé.

No bem-estar espiritual podem ser incluídas: “a crença em algo superior, a necessidade de relações significativas com os outros; harmonia interior, autodeterminação, e um forte sistema de suporte; uma apreciação da natureza e um sentido de conexão com os outros e com o universo”.

A avaliação da espiritualidade e religiosidade pode ser realizada com a aplicação de instrumentos ou com perguntas diretas aos pacientes. No Brasil, já foram traduzidos e validados alguns instrumentos para avaliar bem-estar espiritual, enfrentamento religioso (enfren-

tamento religioso) e religiosidade. Recomenda-se que na prática clínica diária seja avaliado o enfrentamento espiritual e a religiosidade, visto serem estes importantes fatores associados com adesão e bem-estar físico do pacientes com dor.

3.6.1 Escala de Bem-Estar Espiritual (versão adaptada para o português por Volcan et al., 2003)

Desenvolvida em 1982, por Paloutzian e Ellison⁴⁸, que buscaram não fundamentá-la em temas teológicos específicos, mas sim, possibilitar uma utilização mais ampla desta medida.

É constituída de 20 itens, respondidos em uma escala de seis pontos, que varia de “acordo fortemente” a “discordo fortemente”. Dez itens são designados para a avaliação do bem-estar religioso e os demais para a mensuração o bem-estar existencial. Os escores das duas subescalas são somados para a obtenção da medida geral de Bem-Estar Espiritual (SWB). Os autores sugerem como pontos de corte para o escore geral de SWB os intervalos de 20 a 40, 41 a 99 e 100 a 120, para baixo, moderado e alto SWB, respectivamente⁴⁹.

3.6.2. Índice de Religiosidade de Duke (Duke Religion Index – DUREL)

Criada em 1997 por Koenig, Meador e Parkerson⁵⁰, é uma escala de cinco itens que captam três dimensões de religiosidade: organizacional, não organizacional e religiosidade intrínseca. As duas primeiras abordam a frequência em que se realizam encontros ou práticas religiosas; as três últimas analisam a religiosidade intrínseca⁵⁰.

3.7. Avaliação de populações especiais

3.7.1. Crianças

A avaliação da dor em crianças é uma tarefa difícil e delicada, que depende diretamente da idade e do desenvolvimento neurológico, assim

como do ambiente psicossocial em que vivem e da intensidade do estímulo doloroso ao qual estão submetidas.

Quantificar adequadamente a intensidade do estímulo doloroso em crianças exige habilidade e treinamento, mas é a única forma possível de tratar com eficácia a dor e reconhecer precocemente a presença de efeitos adversos.

Nas crianças com câncer, a dor e o desconforto determinam um quadro de ansiedade comprometendo os aspectos físicos, emocionais e comportamentais, os quais, muitas vezes, prejudicam o estado geral ou exacerbam o quadro algico. Nessa situação a avaliação da dor se torna imperiosa, pois fornece subsídios importantes na diferenciação dos componentes físicos e emocionais da dor.

Os métodos de abordagem de avaliação da dor em crianças relacionam-se com o grau de desenvolvimento das mesmas. São três os métodos de avaliação mais frequentemente utilizados nos pacientes pediátricos: fisiológicos, comportamentais e de auto-avaliação. Até os três anos de idade, a avaliação tem como critérios as respostas comportamentais e/ou fisiológicas; a partir desta idade, a autoavaliação, através do relato das crianças a respeito de suas próprias experiências de dor, tem sido considerada o padrão ouro em avaliação, como o é em qualquer faixa etária acima dos três anos de idade⁵¹.

Escala de avaliação de dor fisiológicas e/ou comportamentais, bastante utilizadas em recém nascidos e lactentes, fundamentam-se em observações de expressões faciais, do posicionamento e movimento do corpo, de padrões de choro, de alterações de pressão arterial, frequência cardíaca, coloração da pele, saturação de oxigênio e frequência respiratória e da presença ou não de insônia. Inúmeras são as escalas validadas para esse fim como OPS (Objective Pain Scale), Cries scale, NIPS (The Neonatal Infant Pain Scale), CHEOPS (Children's Hospital of Eastern Ontario Pain Scale), COMFORT scale⁵².

A maioria das crianças com mais de três anos pode diferenciar a presença ou ausência de dor, assim como indicar a intensidade da mesma. Das escalas de avaliação validadas existentes, as mais frequentemente utilizadas são avaliação verbal, com 3 a 4 categorias, escala numérica visual (ENV), escala analógica visual (EAV), escala de faces, escala de cores, entre outras^{53,54}.

Apesar da existência de inúmeras escalas de avaliação de dor validadas, deve-se ressaltar que a queixa de dor referida pela criança é o melhor indicador que deve ser avaliado e que, muitas vezes, alterações do comportamento como choro, irritabilidade, isolamento social, distúrbios do sono e da alimentação são indicativos de um quadro algíco.

3.7.2. Idosos

Pacientes idosos, de maneira geral, são relutantes em relatar a dor, por acreditarem que a mesma seja natural do envelhecimento; por terem submeter-se a testes diagnósticos; por terem de usar medicamentos que possam provocar efeitos adversos ou por associarem a dor à doenças graves, ou mesmo à morte.

Por ser a dor um sintoma subjetivo, grandes esforços têm sido dirigidos no sentido de elaborar instrumentos que possam, de alguma maneira, transformar essas respostas em dados mais objetivos.

Várias escalas de avaliação de dor estão disponíveis para idosos, complementando a história clínica adequada, o exame físico completo, os testes laboratoriais e os estudos radiológicos, quando se fizerem necessários.

Existe um consenso entre vários estudos de avaliação de dor em idosos, que comparam diferentes escalas de autoavaliação, demonstrando que escalas de avaliação de dor baseadas em descritores verbais, como, por exemplo, *nenhuma dor*, *dor fraca*, *dor moderada*, *dor intensa*, são as preferidas e possuem a maior utilidade, confiabilidade e eficácia, quando comparadas a es-

calas numéricas visuais ou analógicas visuais. Outras medidas aceitáveis incluem escalas numéricas, pictoriais (termômetro de dor e escalas de faces) e questionários multidimensionais, como o de McGill. De qualquer maneira, sempre é preferível, selecionar o instrumento de avaliação preferencial do paciente ou tentar vários outros tipos de escalas antes de desistir do método de auto-avaliação, que seguramente é o que melhor resposta oferece ao investigador⁵⁵⁻⁵⁷.

3.7.3. Pacientes com alterações cognitivas e demenciados⁵⁸⁻⁶¹

Estes pacientes exigem atenção especial durante a avaliação da dor. Quando há déficit moderado, as escalas de autoavaliação são úteis e confiáveis. Nos casos de demência (p.ex.: doença de Alzheimer) há gradativa deterioração da memória, orientação, estabilidade emocional, fala, pensamento abstrato, habilidades motoras, e do autocuidado. A deterioração motora e cognitiva é acompanhada por redução da capacidade comunicativa, o que torna ainda mais difícil detectar a dor nesses pacientes. O componente sensorial-discriminativo da dor parece estar preservado, enquanto que a tolerância à dor, componente afetivo-emocional, sofre alterações significativas.

Os métodos de avaliação baseiam-se no comportamento do paciente e compreendem: observação das expressões faciais, vocalização, linguagem corporal, alterações respiratórias ou outros sinais fisiológicos (frequência cardíaca e pressão arterial). Entretanto, todas as escalas apresentam uma limitação para essa população, especialmente no que se refere à distinção de avaliação na dor aguda e na dor persistente.

3.7.4. Pacientes inconscientes

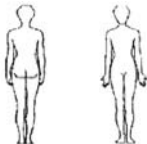
Existe a crença de que doentes inconscientes (intubados ou sob ação de agentes bloqueadores neuromusculares) não sentem dor⁶², pois a comunicação verbal é comprometida pelos aparelhos ou pela medicação⁶³. Em todos os ca-

Quadro 1 - Inventário breve de dor - short form (Daut, Cleeland et al., 1983)

1) Durante a vida, a maioria das pessoas apresenta dor de vez em quando (cefaleia, dor de dente). Você teve hoje, dor diferente dessas?

1. Sim..... 2. Não.....

2) Marque sobre o diagrama, com um X, as áreas onde você sente dor e onde a dor é mais intensa.



3) Circule o número que melhor descreve a pior dor que você sentiu nas últimas 24 horas.

Sem dor | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 | Pior dor possível

4) Circule o número que melhor descreve a dor mais fraca que você sentiu nas últimas 24 horas.

Sem dor | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 | Pior dor possível

5) Circule o número que melhor descreve a média de sua dor.

Sem dor | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 | Pior dor possível

6) Circule o número que mostra quanta dor ocorre agora.

Sem dor | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 | Pior dor possível

7) Que tratamentos ou medicações você está recebendo para dor?

8) Nas últimas 24 horas, qual a intensidade de melhora proporcionada pelos tratamentos ou medicações.

Circule a porcentagem que melhor demonstra o alívio que você obteve.

Sem alívio | 0% 10% 20% 30% 40% 50% 60% 70% 80% 90% 100% | Alívio completo

9) Circule o número que descreve como, nas últimas 24 horas, a dor interferiu na sua:

Atividade geral Não interferiu | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 | Interferiu completamente

Humor Não interferiu | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 | Interferiu completamente

Habilidade de caminhar Não interferiu | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 | Interferiu completamente

Trabalho Não interferiu | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 | Interferiu completamente

Relacionamento com outras pessoas Não interferiu | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 | Interferiu completamente

Sono Não interferiu | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 | Interferiu completamente

Apreciar a vida Não interferiu | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 | Interferiu completamente

sos, até que se prove o contrário, estes doentes podem sentir dor e devem ter sua dor tratada. As respostas comportamentais ou fisiológicas são potentes indicadores que auxiliam na avaliação da dor, incluindo ausência de movimentos, expressões faciais, inquietação, como a movimentação ocular e das pernas para cima e para baixo, ou aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial.

Outras causas de dor devem ser incluídas, como: doenças associadas e a história de intervenções dolorosas; e, neste sentido, são indispensáveis as informações dos familiares e cuidadores^{62,64}. A avaliação do doente inconsciente depende da observação clínica⁶⁵. A dor não tratada tem consequências graves no sistema neurovegetativo simpático e a agitação, muitas vezes presente, pode estar associada à gestão inadequada da dor.

Eis algumas escalas usadas com esse objetivo:

- *Critical-Care Pain Observation Tool* (CPOT) para a mensuração da dor em Unidades de Terapia Intensiva. Ela avalia: (1) expressão facial, (2) movimentos do corpo, (3) tensão muscular, e (4) adaptação ao ventilador. Cada categoria é pontuada de 0 a 2 num total variável de 0 a 8 pontos⁶⁶;
- *Behavioral Pain Scale* (BPS), que avalia: expressão facial, membros superiores e adaptação ao ventilador mecânico. Dentro de cada domínio, a movimentação é pontuada de 1 a 4⁶⁷;
- *Escala Não-Verbal de Dor* (ENVD)⁶⁸ para crianças, a ferramenta FLACC⁶⁹. Tem três domínios comportamentais e dois fisiológicos: movimento da face, proteção, sinais vitais e outros indicadores fisiológicos (cor da pele, temperatura, transpiração e alterações papilares);
- *Pain Assessment and Intervention Notation algorithm* (PAIN)⁶⁵, avalia 12 indicadores comportamentais e 8 psicológicos; foi desenvolvida para pacientes em cuidados intensivos.

Conclusão

Certamente a avaliação do paciente com dor oncológica deve ser ampla no sentido de abordar todas as causas potenciais. Também é fundamental lembrar que a dor pode ser o primeiro sintoma do paciente sem diagnóstico de tumor. O que deve manter alerta os profissionais da saúde.

A sequência de exames e a solicitação dos mesmos é um critério médico e deveria estar em acordo com as prioridades desses doentes.

Referências

1. Jost L, Roila F; ESMO Guidelines Working Group. Management of cancer pain: ESMO clinical recommendations. *Ann Oncol.* 2009; 20:170-3.
2. Attal N; Neuropathic Pain Special Interest Group of the International Association for the Study of Pain. Management of neuropathic cancer pain. *Ann Oncol.* 2010 May; 21:1134-5.
3. Santos JG, Brito JO, de Andrade DC, Kaziyama VM, Ferreira KA, Souza I, Teixeira MJ, Bouhassira D, Baptista AF. Translation to Portuguese and validation of the *douleur neuropathique 4* questionnaire. *J Pain.* 2010 May; 11(5):484-90.
4. De Andrade DC, Angela Maria Sousa, Thais Khouri Vanetti, Leila Yamada, Fabiana Tomie Becker de Carvalho Chino, Marcos Borges, Nilton Alves Lara Jr, José Otávio da Costa Jr., Manoel Jacobsen Teixeira. Contribution of neuropathic pain (NeP) to cancer pain syndrome (CP). *Neuropathic Pain Congress, Athens, 2010.*
5. Loeser JD. Avaliação médica do paciente com dor. Em: Alves-Neto O. et al. *Dor: Princípios e Práticas.* Porto Alegre, Artmed, 2009; 355-369.
6. Geisser ME, Roth RS, Robinson ME. Assessing depression among persons with chronic pain using the Center for Epidemiological Studies-Depression Scale and the Beck Depression Inventory: a comparative analysis. *Clin J Pain.* 1997 Jun; 13(2):163-70.
7. Gorenstein C, Andrade L. Inventário de depressão de Beck: propriedades psicométricas da versão em português. *Rev Psiq Clin.* 1998; 25(5 nº especial): 245-50.
8. Melo ITV, Pinto Filho WA. Dor no Câncer. Em: Alves Neto O et al. *Dor Princípios e Prática.* Artes Médicas, Porto Alegre, 2009,792-804.
9. Von Roenn JH, Paice JA, Preodur ME (eds) *Current Diagnosis & Treatment Pain,* Mc Graw Hill, 2006, 349p.
10. Bennett MI, Smith BH, Torrance N, Potter J. The S-LANSS score for identifying pain of predominantly neuropathic

- origin: validation for use in clinical and postal research. *J Pain*. 2005; 6:149-58.
11. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J, Cunin G, Fermanian J, Ginies P, Grun-Overdyking A, Jafari-Schluep H, Lantéri-Minet M, Laurent B, Mick G, Serrie A, Valade D, Vicaut E. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain*. 2005 Mar; 114(1-2):29-36.
 12. Crawford B, Bouhassira D, Wong A, Dukes E. Conceptual adequacy of the neuropathic pain symptom inventory in six countries. *Health Qual Life Outcomes*. 2008 Aug 18; 6:62.
 13. Soni MK, Cella D. Quality of life and symptom measures in oncology: an overview. *Am J Manag Care*, v.8, n.18 Suppl, Dec, p.S560-73. 2002.
 14. Fallowfield, L. Quality of life: a new perspective for cancer patients. *Nat Rev Cancer*, v.2, n.11, Nov, p.873-9. 2002.
 15. Fleck MP et al. Desenvolvimento da versão em português do instrumento de avaliação de qualidade de vida da OMS (WHOQOL-100). *Rev. Bras. Psiquiatria*, v.21, n.1, p.19-28. 1999.
 16. Kimura M, Ferreira KASL. Avaliação da Qualidade de Vida em Indivíduos com Dor. In: L. D. Chaves e E. R. Leão (Ed.). *Dor, o 5º Sinal Vital: Reflexões e Intervenções de Enfermagem*. Curitiba. Avaliação da Qualidade de Vida em Indivíduos com Dor. 59-74; 2004.
 17. Aaronson, N. et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*, v.85, n.5, p.365-76;1993.
 18. Anderson B, Lutgendorf S. Quality of life as an outcome measure in gynecologic malignancies. *Curr Opin Obstet Gynecol*, v.12, n.1, Feb,21-6; 2000.
 19. Guertzenstein EZ. Psicopatologia e dor. In: Teixeira JM. et al. *Dor - contexto interdisciplinar*. Curitiba: Maio, 2002.
 20. Beck AT, Steer RA, Garbin GM. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation. *Clinical Psychology Review*. 1988; 8: 77-100.
 21. Zigmond AS, Snaith RP - The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*, 1983;67:361-370.
 22. Cunha AJ. Manual da versão em português das escalas Beck. São Paulo: Casa do Psicólogo, 2001.
 23. Geisser ME, Roth RS et al. "Assessing depression among persons with chronic pain using the Center for Epidemiological Studies-Depression Scale and the Beck Depression Inventory: a comparative analysis." *Clin J Pain* 1997;13(2): 163-70.
 24. Botega NJ, Ponde MP, Medeiros P et al. Validação da escala hospitalar de ansiedade e depressão (HAD) em pacientes epiléticos ambulatoriais. *J Bras Psiq*, 1998; 47:285-289.
 25. Botega JN, Dalgalarrodo P. Avaliação do paciente. In: Botega JN (org.) *Prática psiquiátrica no hospital geral: interconsulta e emergência*. Porto Alegre: Artmed, 2002.
 26. Robinson ME., Riley JL. The role of emotion in pain. In: Gatchel RJ, Turk DC. (Ed.) *Psychosocial factors in pain: critical perspectives*. New York: Guilford, 1999. P. 74-88.
 27. Turk DC. Biopsychosocial perspective on chronic pain. In: Gatchel RJ, Turk DC. (Ed.) *Psychosocial approaches to pain management: a practitioner's handbook*. New York: Guilford.1996 P.3-32.
 28. Rosentiel A, Keefe FJ. The use of coping strategies in chronic low back pain patients: Relationship to patients characteristics and current adjustment. *Pain*, v.17, p. 33-44. 1983.
 29. Portnoi AG. *Dor, estresse e coping: grupos operativos de doentes com síndrome de fibromialgia*. 238 f. Tese (Doutorado). Instituto de Psicologia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 1999.
 30. Turk DC, Melzack R. *Handbook of pain assessment*. New York: Guilford. 1992.
 31. Loduca A, Samuelian C. Avaliação Psicológica: do convívio com dores crônicas à adesão ao tratamento na clínica de dor. In: Onofre NA. et. al. *Dor: Princípios e Prática*. Porto Alegre: Artmed, 2009. P382-97.
 32. Ferreira KASL, Mello DS, Lira PS, Teixeira MJ. Quality of life and self-reported sleep quality for individuals with chronic pain conditions. *Quality of Life Res*. 2005a; 14(9): p. 2122-2122.
 33. Ferreira KASL, Pimenta CAM. Alterações do Sono em Doentes com Dor crônica. In: *Simbidor - 7º Simpósio Brasileiro e Encontro Internacional Sobre Dor*. 2005b. São Paulo. Anais do 7. Simpósio Brasileiro e Encontro Internacional sobre Dor. Segmento Farma, 2005. v. 7, p. 188-194.
 34. Kushida CA, Chang A, Gadkary C, Guilleminault C, Carrillo O, Dement WC. Comparison of actigraphic, polysomnographic, and subjective assessment of sleep parameters in sleep-disordered patients. *Sleep Med* 2001 Sep; 2(5):389-96.
 35. Roizenblatt S, Moldofsky H, Benedito-Silva AA, Tufik S. Alpha sleep characteristics in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2001 Jan; 44(1):222-30.
 36. Korszun A, Young EA, Engleberg NC, Brucksch CB, Greden JF, Crofford LA. Use of actigraphy for monitoring sleep and activity levels in patients with fibromyalgia and depression. *J Psychosom Res* 2002 Jun; 52(6):439-43.
 37. Wilson KG, Watson ST, Currie SR. Daily diary and ambulatory activity monitoring of sleep in patients with insomnia associated with chronic musculoskeletal pain. *Pain* 1998 Mar; 75(1):75-84.
 38. Buysse et al., 1989 sono Pittsburgh.
 39. Ceolim ME. Padrões de Atividade e de fragmentação do sono em pessoas idosas. Tese [Doutorado]. Escola de Enfermagem. Universidade de São Paulo. São Paulo. 1999. 242 p.
 40. Prochaska C, DiClemente C. Toward a Comprehensive Model of Change. In: Miller W. Heather N. (ed.) *Treating Addictive Behaviors: Processes of Change*. New York: Plenum. 1986. P-3-27.

41. Kerns RD, Rosenberg R. Predicting Response to Self-Management Treatments for Chronic Pain Application of the Pain Stages of change Model. *Pain*. Vol 84. p. 49-55. 2000.
42. Morris DB. Success Stories: Narrative Pain, and Limits of storylessness. In: Carr BC, Loeser JD, Morris DB.(org) Narrative Pain and Suffering. Seattle: IASP Press, p. 269-85. 2005.
43. Werner A, Isaksen LW, Malterud K. I am no the kind of woman who complains of everything: illness stories on self and shame in women with chronic pain. *SOC. Sci. Med.* 59(5) p1035-45. 2004.
44. Cleeland CS. Pain and symptom management. In Love RR, editor. Manual of clinical oncology, 6th edition. Berlin: Springer-Verlag 1994;556-69.
45. Ward SE, Carlson-Dakes K, Hughes SH et al. The impact on quality of life of patient-related barriers to pain management. *Res Nurs Health* 1998; 21: 405-413
46. Webster LR and Webster RM (2005). "Predicting aberrant behaviors in opioid-treated patients: preliminary validation of the Opioid Risk Tool." *Pain Med* 6(6): 432-442.
47. Straub RO. *Psicologia da Saúde*. Porto Alegre: Artmed. 2005.
48. Paloutzian, R. F., & Ellison, C. W. (1982). Loneliness, spiritual well-being, and the quality of life. In Peplau, L. A., & Perlman, D. (Eds.), *Loneliness: A sourcebook of current theory, research and therapy*. New York: Wiley.
49. Volcan SM, Sousa PL, Mari Jde J, Horta BL. Relationship between spiritual well-being and minor psychiatric disorders: a cross-sectional study *Rev Saude Publica*. 37(4):440-5; 2003
50. Koenig H, Parkerson GR Jr, Meador KG. Religion index for psychiatric research. *Am J Psychiatry*. 1997 Jun; 154(6):885-6.
51. Torrites P, Vendrusculo DMS. A dor na criança com câncer: modelos de avaliação. *Rev. Latino-Am Enfermagem* 6(4) Ribeirão Preto. Oct 1998.
52. Morton Neil. Pain Assessment in Children. In: Morton NS. *Acute Paediatric Pain Management A practical Guide*. WB Saunders, Londres, 1998, 33-48.
53. McGrath PA, Seifert CE et al. A new analogue scale for assessing children's pain: an initial validation study. *Pain*, 1996, 64, 435-443.
54. McGrath PJ et al. Report of the Subcommittees on assessment and methodologic issues in the management of pain in childhood cancer. *Pediatrics*, v.86, n.5, p.814-817, November, 1990.
55. Hauser JM. Pain in Eldery. In: Von Roenn JH et al. *Current Diagnosis & Treatment*. McGrawHill, New York, 2006, 312-321
56. Pickering G. In: Gibson SJ, Weiner DK (Eds). *Pain in Older Persons, Progress in Pain Research and Management*, Vol.35. Seattle: IASP Press, 2005, pp 45-65
57. American Geriatrics Society Panel on Persistent Pain in Older Persons. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50:S205-S224.
58. Benedetti, F. et al. Pain threshold and tolerance in Alzheimer's disease. *Pain*, v. 80, p. 377-382, 1999.
59. Brummel-Smith, K. et al. Outcomes of pain in frail older adults with dementia. *Journal of the American Geriatrics Society*, v. 50, p. 1847-1851, 2002.
60. Manfredi PL et al. Pain assessment in elderly patients with severe dementia. *Journal of Pain and Symptom Management*, v.25, n.1, p.48-52, 2003.
61. Porter, E.L. et al. Dementia and response to pain in the elderly. *Pain* v.68, p.413-421, 1996.
62. McCaffery M, Pasero C. Assessment. Underlying complexities, misconceptions, and practical tools. Cap 3. Pgs 35-102. In: *Pain Clinical manual*. 2 nd edition. 1999 ed Mosby. St Louis Missouri. USA.
63. Kwekkeboom KL, Herr K. Assessment of pain in the critically ill. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2001; 13:181-194.
64. Puntillo KA. Pain experiences of intensive care unit patients. *Heart Lung* 1990; 19(5): 526-33.
65. Puntillo KA, Miaskowski C, Kehrl K, Stannard D, Gleeson S. & Nye P. (1997) Relationship between behavioral and physiological indicators of pain, critical care patients' self-reports of pain and opioid administration. *Critical Care Medicine* 25, 1159-1166.
66. Gélinas C, Fillion L, Puntillo KA, et al. Validation of a Critical-Care Pain Observation Tool in adult patients. *Am J Crit Care*. 2006; 15:420-427.
67. Payen J, Bru O, Bosson J, Lagrasta A, Novel E, Deschaux I, Lavagne P, Jacquot C. (2001). Assessing pain in critically ill sedated patients by using a behavioural pain scale. *Critical Care Medicine*; 29: 2258-2263.
68. Odhner M, Wegman D, Freeland N, Steinmetz A, Ingersoll GL. (2003). Assessing pain control in nonverbal critically ill adults. *Dimensions of Critical Care Nursing*; 22: 260-267.
69. Merkel SI, Shayevitz JR, Voepel-Lewis T & Malviya S (1997). The FLACC: a behavioral scale for scoring post-operative pain in young children. *Pediatric Nursing* 23, 293-297.

4

Tratamento farmacológico da dor oncológica

4.1. Escada Analgésica da Organização Mundial de Saúde

4.1.1. Introdução

Em 1986 a Organização Mundial de Saúde (OMS) com a participação da Associação Internacional para Estudo da Dor (IASP) propôs um método para alívio das dores oncológicas: a Escada Analgésica^{1,2}. A OMS sugeriu a organização e padronização do tratamento analgésico da dor baseado em uma escada de três degraus de acordo com a intensidade de dor que o paciente apresenta³ (Figura 1).

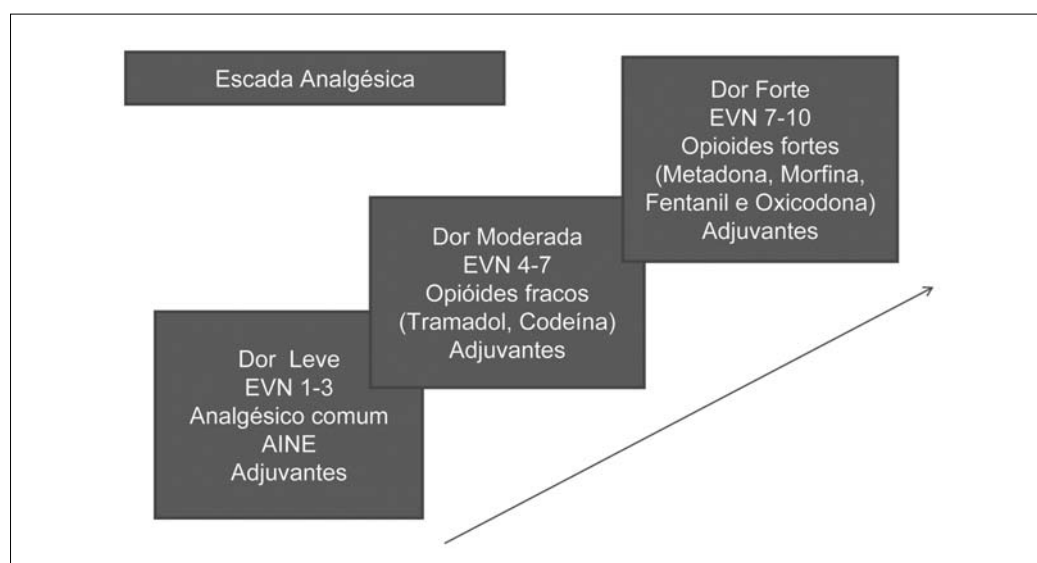
O primeiro degrau recomenda o uso de medicamentos anti-inflamatórios para dores fracas.

O segundo degrau sugere opioides fracos, que podem ser associados aos anti-inflamatórios do primeiro degrau, para dores moderadas.

O terceiro degrau consta de opioides fortes, associados ou não aos anti-inflamatórios, para dores fortes.

Os adjuvantes podem ser usados nos três degraus da escada.

A escada de três degraus indica classes de medicamentos e não fármacos específicos, proporcionando ao médico flexibilidade e possibi-



lidade de adaptação de acordo com as particularidades de seu paciente e com disponibilidade no seu país.

A Escada Analgésica da OMS é um método simples, relativamente barato e eficaz em 70 a 90% das dores decorrentes de neoplasias malignas⁴. O tratamento inicia-se com uma explicação ao paciente sobre as causas das dores oncológicas. Muitas delas são tratadas com a combinação de medicamentos e métodos não medicamentosos. O tratamento antitumoral e o controle algico devem ser aplicados simultaneamente.

Os princípios da farmacoterapia propostos pela OMS podem ser resumidos em cinco tópicos.

4.1.2. Princípios

Pela escada: Inicia-se pelo primeiro degrau para dores fracas, que consiste de anti-inflamatórios não hormonais. Quando não ocorre alívio da dor, adiciona-se um opioide fraco para a dor de intensidade leve a moderada (segundo degrau). Quando esta combinação é insuficiente deve-se substituir este opioide fraco por um opioide forte. *Somente um medicamento de cada categoria deve ser usado por vez.* Os medicamentos adjuvantes devem ser associados em todos os degraus da escada, de acordo com as indicações específicas (antidepressivos, anticonvulsivantes, neurolépticos, bifosfonados, corticosteroides etc.).

Via oral: Os analgésicos devem ser administrados pela via oral. Vias de administração alternativas como retal, transdérmica ou parenteral podem ser úteis em pacientes com disfagia, vômitos incoercíveis ou obstrução intestinal.

Intervalos fixos: Os analgésicos devem ser administrados a intervalos regulares de tempo. A dose subsequente precisa ser administrada antes que o efeito da dose anterior tenha terminado. A dose do analgésico precisa ser condicionada à dor do paciente, ou seja, inicia-se com doses pequenas, sendo progressivamente aumentada até que ele receba alívio completo.

Alguns pacientes que utilizam opioides necessitam de doses de resgate além das doses regulares para as dores incidentais ou súbitas (10% a 30% da dose total diária).

Individualização: A dose correta dos opioides é a que causa alívio da dor com o mínimo de efeitos adversos. Se a analgesia é insuficiente, o paciente deve ser reavaliado e deve-se subir um degrau da escada analgésica e não prescrever medicamento da mesma categoria.

Atenção aos detalhes: Explicar detalhadamente os horários dos medicamentos e antecipar as possíveis complicações e efeitos adversos, tratando-as profilaticamente. O paciente que usa opioide de forma crônica deve receber orientações sobre laxativos.

4.1.3. Questionamentos sobre a Escada Analgésica da OMS

Após os mais de 20 anos de utilização da Escada Analgésica da OMS questiona-se se ela deve ou não ser descontinuada⁽⁵⁾. Acredita-se atualmente que ela mantém sua função educativa, mas poderia ser modificada, ou seja, aperfeiçoada.

Alguns medicamentos indicados no segundo degrau da escada analgésica (opioides fracos) têm, na prática clínica, um limite de dose e baixa eficácia. Nos casos de dores moderadas ou fortes pode-se já indicar os opioides fortes em baixas doses em uma primeira avaliação⁽⁵⁾.

Outro questionamento refere-se a indicação de procedimentos minimamente invasivos, os quais estariam localizados em um hipotético quarto degrau da escada. A avaliação dos riscos e benefícios dos bloqueios anestésicos e outras técnicas da Medicina Intervencionista da Dor concomitante com a utilização dos fármacos, pode ser recomendada em qualquer fase do tratamento.

Em dores oncológicas de características de neuropáticas, os anticonvulsivantes, neurolépticos e antidepressivos são a base do tratamento e os opioides assumem um papel secundário na terapêutica.

Novos algoritmos foram propostos, entretanto a escada analgésica permanece como orientação para o tratamento farmacológico. Necessitamos de treinamentos e educação da equipe médica para a prescrição destes analgésicos de forma individualizada.

4.1.4. Recomendações

- Não combinar dois anti-inflamatórios não esteroidais.
- Não associar dois opioides fracos.
- Dois opioides fortes só podem ser prescritos associados se um deles for utilizado como resgate.

4.2. Opioides - Farmacologia básica

4.2.1. Introdução

Os opioides permanecem como os fármacos mais efetivos e mais comumente utilizados no tratamento da dor moderada a intensa, no câncer.

O uso dos opioides é mais benéfico para o paciente com câncer quando usado como um dos componentes da terapia multimodal.

As diferenças de respostas ao uso dos opioides são aceitas, atualmente, serem devidos a polimorfismos genéticos relacionados aos receptores opioides.

Analgésicos são referidos como o grupo de fármacos que alivia a dor.

Opiáceo é qualquer agente derivado do ópio. *Opioide* é qualquer componente, endógeno ou exógeno, que se liga ao receptor opioide⁶.

São designados receptores opioides: mu (μ), delta (δ) e kappa (κ). Fármacos que se ligam ao receptor mu são a maioria dos atualmente disponíveis; poucos fármacos se ligam ao receptor

kappa, com farmacologia clínica desconhecida e não existe nenhum fármaco em uso clínico que se liga ao receptor delta.

Os receptores opioides são parte do sistema endógeno que inclui um grande número de peptídeos ligantes opioides endógenos, das quais três famílias distintas de peptídeos endógenos são descritos: as encefalinas (originárias da pró-encefalina); as endorfinas (da pró-opiomelanocortina) e as dinorfinas (da pró-dinorfina). A fisiologia completa destes peptídeos opioides endógenos não é completamente esclarecida, parecendo funcionar como neurotransmissores, neuromoduladores e, em alguns casos, como neurohormônios.

Os receptores estão dispostos em todo o Sistema Nervoso Central (SNC) (encéfalo e medula espinhal) e no sistema nervoso periférico (SNP). Na medula os receptores são mais concentrados na lâmina II de Rexed da substância gelatinosa; estão presentes no sistema simpático, monócitos, linfócitos e macrófagos. Os genes de receptores opioides do tipo MOR existem em tecidos periféricos após ativação por lesão ou inflamação, assim como na medula espinhal, no tálamo, sistema límbico e na córtex somatosensitiva.

Os receptores opioides e suas ações são descritas na Tabela 1.

4.2.2. Classificação na atividade agonista-antagonista

A atividade agonista ou antagonista é uma propriedade farmacodinâmica muito utilizada para classificar os opioides. Fármacos agonistas, como a morfina, se ligam ao receptor opioide, produzindo analgesia. Os chamados agonistas parciais produzem menos efeitos que a res-

Tabela 1 - Receptores opioides e suas ações

Receptor	Resposta
μ	Analgesia, depressão respiratória, miose, euforia e diminuição do trânsito intestinal
κ	Analgesia, disforia, efeitos psicomiméticos, miose e depressão respiratória
δ	Analgesia

Potência relativa dos opioides*Equipotência aproximada a doses repetidas de 10 mg de morfina oral*

Droga	Dose oral	Dose SC ou IM	Intervalo entre doses
Morfina	10 mg	3 a 5 mg	3 a 4 h
Codeína	120 mg	80 mg	4 a 6 h
Tramadol	70 mg	100 mg	4 a 6 h
Metadona (uso crônico)	3 mg	2 mg	8, 12 a 24 h
Hidromorfona Oros	16 mg	Não disponível	24 h
Oxicodona	5 mg	Não disponível	12 h
Meperidina*	160 mg	80 mg	2 a 3 h
Fentanil transdérmico	-	-	72/72 h

* Não recomendado.

posta máxima, tendo atividade intrínseca baixa. A ligação de antagonistas aos receptores não é seguida de atividade farmacológica.

4.2.3. Efeitos dos opioides

O alívio da dor pela morfina é relativamente seletivo. Diferentemente dos anti-inflamatórios, não existe dose máxima (dose-teto) para os efeitos analgésicos dos opioides. O aumento da dose é associado com efeitos adversos que incluem sedação, confusão mental, náuseas e vômitos e depressão respiratória.

A dose necessária para analgesia varia muito, dependendo do tipo de dor e de vários fatores relacionados ao paciente.

O princípio básico de sua utilização clínica é a titulação da dose para cada paciente, até se atingir um nível aceitável de analgesia limitado pelos efeitos adversos concomitantes.

Opioides produzem alterações do humor, incluindo alívio da ansiedade, euforia (sentimentos agradáveis) e disforia (sentimentos desagradáveis).

Pacientes com dor crônica utilizando opioides referem alívio inicial da depressão, que pode ser exacerbada com o seu uso por dias ou semanas.

Tontura e sedação (que pode ser útil em algumas situações, como na medicação pré-anestésica) são usuais.

Os efeitos depressores do SNC podem ser acentuados em usuários de álcool, barbitúricos ou benzodiazepínicos. Reduzir a dose e usar intervalos maiores para sua administração reduz a concentração plasmática dos opioides e pode *evitar* a sedação excessiva.

Náuseas e vômitos são efeitos dos opioides pela estimulação da “trigger zone” na medula. Sua incidência é maior em pacientes ambulatoriais, sugerindo alteração vestibular pelos opioides.

Depressão respiratória é o efeito adverso mais sério. Opioides podem levar a depressão dos centros respiratórios, dose-dependente. Doses terapêuticas de morfina deprimem todas as fases da atividade respiratória (frequência, volume minuto e volume total). Com acúmulo de CO₂ há um estímulo dos quimiorreceptores centrais, resultando no aumento compensatório da frequência respiratória, que pode mascarar a depressão respiratória.

Cuidados devem ser redobrados em pacientes asmáticos, portadores de apneia obstrutiva do sono e em idosos e crianças.

Opioides estimulam núcleo de Edinger-Wesphal (parassimpático) do nervo oculomotor, produzindo miose. Pupilas puntiformes, depressão respiratória e perda da consciência são sinais patognomônicos de sobredose de opioides. Estes efeitos são rapidamente antago-

nizados pela naloxona. Se ocorrer anóxia pode resultar em midríase.

Opioides agem nos centros da tosse, deprimindo, por sua vez, os seus reflexos. Produzem queda da temperatura, por efeito hipotalâmico. Ocorre uma deficiência androgênica induzida pelo uso de opioides. Convulsões, dose-dependentes, são comuns em pequenos animais, mas raras em seres humanos.

No entanto, normeperidina, o principal metabólito da meperidina, produz ansiedade, tre-

more, mioclonia e convulsões generalizadas, quando acumulada por doses repetidas. A naloxona não reverte, mas pode até exacerbar, esta excitabilidade pela normeperidina⁷.

4.2.4. Morfina

É o fármaco de escolha para dor intensa. A dose analgésica varia de 5 mg até mais de 200 mg, a cada 4 horas. Na maioria dos casos, a dor é controlada com doses de 10 a 30 mg, de 4/4 horas⁸.

Meia-vida plasmática dos opioides e dos metabólitos ativos

Opioides com meia-vida curta	Meia-vida plasmática (h)
Morfina	2 a 3,5
Morfina-6-gluconideo	2
Hidromorfona	2 a 3
Oxicodona	2 a 4
Fentanil	3,7
Codeína	3
Meperidina	3 a 4
Buprenorfina	3 a 5
Nalbufina	5

Opioides com meia-vida longa

Oximorfona	7,5 a 9,5
Propoxifeno	12
Normeperidina	14 a 21
Metadona	13 a 50
Norpropoxifeno	30 a 40

Seletividade dos opioides pelos seus receptores

Druga	Mu	Delta	Kappa
Morfina	+++	+	
Metadona	+++		
Fentanil	+++		
Sufentanil	+++	++	
Nalbufina	-	++	
Buprenorfina	parcial	+	-
Naloxona	-	-	-
Naltrexona	-	-	-

Recomendação: A dose adequada é a dose que alivia a dor com mínimos efeitos adversos.

O uso da morfina deve ser decidido com base na avaliação da dor do paciente. É errado aguardar os últimos dias de vida do paciente para administrá-la apenas pelo risco de dependência psíquica, ocorrência rara em doentes com dor.

Deve ser usada de 4/4 horas. O paciente deve ser orientado para usar doses de resgate, caso haja dor nos intervalos da medicação.

Atualmente é disponível a morfina de eliminação prolongada, que pode ser utilizada, após sua titulação com a morfina simples, num intervalo de 12/12 h.

Após administração oral, o pico de concentração plasmática é atingido em aproximadamente 60 minutos. A alimentação não altera a biodisponibilidade da morfina.

Os comprimidos de liberação prolongada não devem ser fracionados (quebrados, masserados ou cortados) ou mastigados, pelo risco de liberação imediata de dose excessiva.

A morfina é metabolizada formando: morfina-3-glicuronídeo e morfina-6-glicuronídeo, tendo o último ação analgésica significativa. O primeiro é inativo, mas liga-se aos receptores, impedindo a ligação da morfina. Os metabólitos se acumulam em pacientes com insuficiência renal. É bem tolerada em pacientes com hepatopatias, sendo que, nestes pacientes, a sua

meia-vida pode aumentar e a dose deve ser espaçada para três a quatro vezes ao dia.

Na maioria dos casos a dor é controlada com doses de 10 mg a 30 mg, de 4/4 h, devendo ser aumentada gradativamente, sendo que a dose noturna pode ser dobrada a fim de evitar dor ao despertar.

Cuidados especiais devem ser adotados em pacientes com comprometimento pulmonar, asma, aumento da pressão intracraniana, insuficiência renal e hepática⁹.

4.2.5. Codeína

É o opioide de escolha em dor leve a moderada, não controlada com anti-inflamatórios. Possui baixa afinidade com os receptores opioides.

É utilizada sob a forma pura em doses de 30 a 60 mg, de 4/4 horas ou em associações em intervalos mais prolongados, com dose máxima diária de até 360 mg. Acima desta dose, deve-se avaliar a indicação da morfina, para evitar efeitos adversos com doses mais altas de codeína.

Sua biodisponibilidade é de 40% a 60%. É metabolizada no fígado e pela desmetilação forma norcodeína e morfina. Aproximadamente 10% da codeína é transformada em morfina, que é responsável pela sua ação analgésica. Sua potência analgésica é 1/10 em relação à morfina.

Porque cerca de 10% da população não possui a isoforma da enzima hepática citocromo P-450 necessária para o seu metabolismo, mui-

Apresentações de morfina disponíveis no Brasil

Comprimidos sulcados – 10 mg – cx com 50 comprimidos

Comprimidos sulcados – 30 mg – cx com 50 comprimidos

Solução oral – 10 mg/mL – 60 mL

Ampolas 10 mg/mL de solução injetável

Ampolas 1 mg/ml de solução injetável

Ampolas 0,2 mg/ml de solução injetável (uso na raquianestesia)

Cápsulas de 30 mg – LC – 60 cápsulas de liberação cronogramada

Cápsulas de 60 mg – LC – 60 cápsulas de liberação cronogramada

Cápsulas de 100 mg – LC – 60 cápsulas de liberação cronogramada

tos pacientes não tem ou têm uma analgesia fraca com a codeína¹¹.

O efeito analgésico ocorre em 20 minutos após administração oral, com efeito máximo em 1-2 horas. Tem bom efeito antitussígeno, semelhante à morfina.

Não é recomendada por via venosa, pelo efeito de apneia e hipotensão arterial intensa, pela liberação de histamina.

Constipação, náuseas e vômitos, tontura e sonolência são seus principais efeitos colaterais. A constipação é mais prevalente com codeína do que com outros opioides.

Apresentações de codeína disponíveis no Brasil

Comprimidos de 30 ou 60 mg
Solução oral 3 mg/ml
Solução injetável 30 mg/ml
Em diversas associações orais com doses de 7,5, 30 e 50 mg

4.2.6. Tramadol

É estruturalmente relacionado à codeína e à morfina, possuindo dois enantiômeros que contribuem para o seu efeito analgésico. Aumenta a liberação de serotonina e inibe a recaptção de noradrenalina. Não classificado como opioide por alguns, por causa de suas características e mecanismos de ação. Causa menos constipação intestinal, depressão respiratória e dependência do que outros opioides, em doses analgésicas equi-potentes.

A absorção do tramadol é rápida e completa após administração oral, com biodisponibilidade de 90%. Possui meia-vida plasmática de 6-7 h. Excreção é quase totalmente feita pelos rins (90%).

Não provoca imunossupressão e o risco de dependência é baixo. Sua potência analgésica é 1/6 a 1/10 da morfina.

O tramadol é indicado para dor pós-operatória, traumática, cólica biliar ou renal, trabalho de parto e dor crônica oncológica ou não-

oncológica, particularmente a dor do tipo neuropática.

A dose usual é de 50 a 100 mg, de 4/4 ou 6/6 h ou de 100 a 200 mg, a cada 12 horas para o tramadol de liberação prolongada. A dose diária máxima recomendada é até 400 mg.

Apresentações de tramadol disponíveis no Brasil

Cápsulas de 50 mg
Comprimidos retard de 100 mg
Frascos com 10 ml – gotas – 100 mg/ml
Ampolas de 50 mg
Ampolas de 100 mg
Supositórios 100 mg
Disponível em diversas associações com 50 e 100 mg

4.2.7. Metadona

É opioide agonista sintético, potente, agonista opioide mu, antagonista dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA). É uma alternativa à morfina, sendo cada vez mais utilizado na “rotação” dos opioides, no tratamento de retirada da dependência dos opioides e em pacientes que necessitam tratamento prolongado.

Causa menos dependência, menos euforia e sedação do que a maioria dos outros opioides.

É bem absorvido por via oral, com biodisponibilidade de 80% a 90%. Apresenta redistribuição extensa para músculo e gordura¹².

Sua prescrição deve ser cautelosa, devido à sua longa e imprevisível meia-vida de eliminação e seus efeitos cumulativos, necessitando-se de avaliações frequentes para se conhecer a dose eficaz. A duração prolongada é decorrente da ligação proteica com liberação lenta e da pequena capacidade do fígado em metabolizá-la. Não produz metabólitos ativos, podendo ocorrer acúmulo, já que o tempo para se atingir a concentração plasmática eficaz é longo (dias para a metadona e horas para a morfina).

Com o início do tratamento ou o aumento da dose, os sintomas de superdosagem podem

demorar vários dias para surgir, exigindo observação e monitorização pelo prescritor.

Como não apresenta metabólito ativo conhecido, é o mais indicado em pacientes com insuficiência renal que apresentam sonolência ou delírio com a morfina, devido à ação da morfina-6-glucuronídea.

Sua excreção é essencialmente fecal, sendo eliminada em pequena quantidade pela urina.

É opioide de baixo custo, mas deve ser adequadamente titulado. Existe variação na dose necessária para o alívio da dor. Para dor oncológica, deve-se usar de 5 a 10 mg, a cada 12 horas por 3 a 5 dias, até se atingir o efeito desejado, devendo-se adequar a dose e os intervalos para sua administração. Dose de resgate com morfina de liberação rápida deve ser utilizada com intervalos não menores de 3 horas.

Seu baixo custo e a menor frequência de tomadas diárias fazem com que a metadona seja indicada quando altas doses de morfina estão sendo utilizadas, especialmente nos pacientes que apresentam um componente de dor neuropática, devido à sua ação anti-NMDA.

Existem complicações relacionadas a overdoses não intencionais de metadona, interações medicamentosas e toxicidade cardíaca (como o prolongamento de QT ao ECG e Torsade de Pointes).

Apresentações de metadona disponíveis no Brasil

Comprimidos de 5 e 10 mg

Ampolas de 1 ml com 10 mg/ml

4.2.8. Hidromorfona

Disponível desde 1920, só recentemente foi liberada para utilização no Brasil. É um congêneres semissintético da morfina, com meia-vida de 4 horas. É aproximadamente 5 vezes mais potente do que a morfina e sua dose usual é de 2 a 4 mg, a cada 4 ou 6 horas.

A formulação disponível no Brasil utiliza

uma tecnologia chamada OROS (osmotic-controlled release oral delivery) para liberação monofásica prolongada e manutenção de uma analgesia prolongada.

É disponível em comprimidos de 8, 16 e 32 mg, para uso de um comprimido a cada 24 horas.

4.2.9. Oxycodona

É um agonista μ , com atividade como agonista kappa. Por sua ação nos receptores kappa tem vantagens na dor de origem visceral como na cólica biliar ou doenças do pâncreas. É um derivado da tebaína.

Biodisponibilidade oral de 60% a 87%, duas vezes maior do que a morfina (20% a 25%). A ingestão de alimento não altera a farmacocinética da oxycodona. É metabolizada no fígado.

É mais potente que a morfina, por via oral e a relação da sua dose com a morfina varia entre 1:2 e 3:4. No Brasil, a oxycodona só é disponível em formulação prolongada.

Dos seus metabólitos, apenas a oximorfona tem demonstrado atividade opioide agonista significativa em humanos, com potência estimada em quatro vezes a da oxycodona. Devido à sua baixa concentração plasmática, a oximorfona promove pequeno ou nenhum efeito analgésico. A noroxycodona é o principal metabólito circulante, com atividade analgésica mais fraca que a oxycodona (1/100) e não contribui para o seu efeito.

A oxycodona de liberação cronogramada (Acrocontin R) é caracterizada por mecanismo de absorção bifásico, isto é, inicialmente o princípio ativo é rapidamente liberado e absorvido, seguido de uma fase de liberação prolongada apresentando meia-vida de absorção de aproximadamente 0,6 hora na primeira fase (38% da dose disponível) e 6,9 horas na segunda fase (62% da dose disponível). Atua, então, com rápido início de ação e duração prolongada, permitindo a administração a cada 12 horas.

O perfil farmacodinâmico é previsível e o

alívio da dor ocorre após uma hora, persistindo por cerca de 12 horas na formulação de liberação cronogramada.

Os efeitos adversos são os mesmos dos outros opioides.

É disponível no Brasil em comprimidos de 10, 20 e 40 mg.

4.2.10. Meperidina

É aproximadamente 10 vezes menos potente que a morfina por via parenteral. Apresenta biodisponibilidade de 30% a 50%, devido à grande extração hepática na primeira passagem e a baixa absorção após uso oral.

Após injeção IM, a absorção é bastante variável. Após injeção EV, a meperidina é rápida e extensivamente distribuída para os tecidos, se completando após 30 a 45 minutos. Possui tempo de ação muito curto, tornando-a inadequada para o alívio da dor que somado ao fato da sua neurotoxicidade, torna-a não recomendável para tratamento da dor.

Seu principal metabólito, a normeperidina, é extremamente neurotóxico, podendo levar a convulsões generalizadas. Pela maior meia-vida do seu metabólito, pode acumular-se rapidamente. A maioria dos hospitais e centros de saúde descontinuou o seu uso, por esta razão.

Na insuficiência renal e hepática, há acúmulo de metabólitos da meperidina. Seu uso com IMAO é catastrófico, causando aumento da temperatura, delírio e convulsão.

Causa taquicardia, redução da contratilidade do miocárdio e diminui o débito cardíaco em 20%. Deprime mais o volume-corrente do que a frequência respiratória. Causa midríase, enquanto os outros opioides causam miose. A meperidina sistêmica causa anestesia da córnea mas, apesar de seu efeito anestésico local, causa irritação tissular.

Recomendação: A meperidina não deve ser usada para tratamento de dor aguda e muito menos para a dor crônica, pois causa vício. O de-

envolvimento de tolerância é muito rápido, podendo ocorrer mesmo com o uso de dose única.

4.2.11. Fentanil transdérmico

É um potente agonista com meia-vida longa, que não deve ser usado para titulação rápida. O fentanil transdérmico deve ser considerado quando o paciente já está em terapia com opioide, com dor constante, mas com pouca dor episódica¹³.

É indicado em pacientes impossibilitados de usar a via oral (odinofagia e/ou disfagia), em casos de náuseas e vômitos persistentes, em situações que podem levar à broncoaspiração (delírio), em casos de intolerância à morfina e a outros opioides e por sua facilidade de uso. Pode ser usado em pacientes com insuficiência renal e nos pacientes em diálise, com cuidado quanto à titulação de sua dose. É o opioide que menos provoca constipação intestinal.

Como ocorre com todos os outros opioides de ação longa, a dose-resgate deve ser feita com opioide de ação curta (preferencialmente morfina oral de ação rápida), pois ainda não existe disponível no mercado brasileiro fentanil oral de ação rápida.

Pode levar até 24 horas, após a colocação do adesivo, para proporcionar uma analgesia eficaz; logo, deve-se fazer analgesia com morfina de ação rápida até que seu efeito comece.

Cada adesivo tem ação por 72 horas, ação que se mantém até 18 horas após sua retirada.

Os adesivos estão disponíveis no mercado nas doses de 12, 25, 50 e 100 µg.

As orientações para aplicação do fentanil transdérmico são as seguintes:

1. Pele deve estar limpa, seca, sem lesões e sem pêlos (não raspá-los, apenas cortá-los);
2. O local deve ser limpo preferencialmente apenas com água, evitando-se o uso de sabões, degermantes, loções ou óleos;
3. O local a ser escolhido deve ser o mais plano e onde não haja muito atrito (parte superior do tronco anterior ou posterior);

4. Os locais de aplicação devem ser alternados;
5. A exposição ao calor aumenta a absorção do adesivo (exemplos: febre, sol etc.).

4.2.12. Opioides que devem ser evitados

De todos os opioides, o que não deve ser utilizado, especialmente em dor crônica, é a meperidina, pelos riscos acima mencionados.

Opioides agonista-antagonistas, como a nalbufina, e os parcialmente agonistas, como a buprenorfina, devem ser evitados – em especial nas situações de dor de grande intensidade. Eles não apresentam qualquer vantagem sobre os opioides agonistas puros e apresentam efeito-teto, o que torna o seu uso limitado para dores intensas. Apresentam, ainda, a desvantagem de, quando associados a um opioide agonista puro, poder resultar em dor aguda ou, ainda mais grave, em síndrome de abstinência quando o paciente é usuário crônico^{14,15}.

Conclusão: Os opioides se mantêm como primeira escolha terapêutica no tratamento de dores moderada a forte no câncer. Deve-se ressaltar, que, em situações de difícil controle da dor, não se deve subestimar o papel dos adjuvantes analgésicos, em especial na dor do tipo neuropática.

O tratamento multimodal, onde diferentes classes de fármacos são associados, é de fundamental importância no tratamento adequado da dor do câncer, especialmente a intensa.

4.3. Complicações e efeitos adversos dos opioides

Os efeitos adversos comuns dos opioides incluem sedação, náuseas, vômitos, constipação, tontura, depressão respiratória, dependência física e tolerância. A constipação e a náusea, os dois efeitos mais comuns do uso dos opioides, podem ser difíceis de tratar e podem ser importantes o suficiente, para levar à descontinuidade do tratamento com determinado opioide,

e contribuir com analgesia inadequada por redução da dose da medicação.

Os efeitos menos comuns são hiperalgesia, lentificação do esvaziamento gástrico, disfunção imunológica e hormonal, rigidez muscular e mioclonia.

A troca do opioide e/ou de sua via de administração pode beneficiar doentes que apresentam efeitos adversos. Para maximizar a efetividade do tratamento analgésico e reduzir esses efeitos, é importante selecionar os doentes, orientá-los e tratar antecipadamente os possíveis efeitos adversos¹⁶.

4.3.1. Tolerância, dependência física e vício com uso de opioides

A redução de eficácia analgésica é chamada de tolerância e é um fenômeno previsível, que leva ao aumento das doses necessárias para analgesia efetiva. Essa tolerância resulta de mudanças celulares, moleculares e ação da medicação após administrações repetidas. A tolerância ocorre primariamente para os efeitos secundários e posteriormente para os efeitos analgésicos.

Dependência física é um fenômeno neurofarmacológico em que a suspensão do opioide ou o uso de antagonistas, provoca efeitos de síndrome de abstinência com a retirada súbita da medicação, com hiperatividade somática e autonômica (taquicardia, diaforese, náusea, vômito, dores pelo corpo etc.). A dependência física não é sinônimo de vício.

O vício é uma doença neurobiológica crônica, e os fatores genéticos, psicossociais e ambientais, influenciam seu desenvolvimento e manifestação.

É composto de quatro elementos principais: uso compulsivo, incapacidade para controlar a quantidade do uso, busca pelo efeito psicológico da substância e manutenção do uso mesmo quando apresenta efeitos adversos. O doente pode apresentar um ou mais desses comportamentos. Doentes com esse comportamento,

usam a medicação pela sensação que ela proporciona, e não para alívio da dor, que é bastante raro em paciente com dor crônica ¹⁶.

4.3.2. Sedação

Os efeitos sedativos dos opioides em doentes virgens de tratamento com essas medicações são bem conhecidos. A sedação e tontura induzidas por opioides é relacionada com seu efeito anticolinérgico.

Esse efeito costuma desaparecer, e o doente desenvolve tolerância. Porém uma dose maior de início ou aumento rápido na dosagem do opioide pode resultar em sedação e levar a não adesão do tratamento ou à redução da qualidade de vida do doente^{16,17}.

Recomendação: redução da dose ou troca do opioide, e o uso de psicoestimulantes (p.ex.: metilfenidato, modafinil) podem ser tentados para tratar a sonolência e a tontura.

4.3.3. Constipação

Constipação é um efeito adverso comum e ocorre em 40% a 95% dos doentes que recebem analgesia com opioide. Esse problema pode, a longo prazo, resultar em aumento da morbidade e mortalidade, com efeito significativo na qualidade de vida desses doentes.

Constipação grave pode causar o surgimento de hemorróida, dor retal, obstrução intestinal e possível abdome agudo e morte.

Os opioides ativam os receptores mu periféricos, do sistema nervoso entérico, responsáveis pelo peristaltismo. E agem também no sistema nervoso central, alterando o sistema autonômico intestinal.

Diferentemente dos outros efeitos adversos dos opioides (sedação, vômitos etc.), a constipação não melhora com o tempo, e dessa forma, precisa ser prevenida, tratada e investigada, durante o tratamento com medicações opioides.

Dica

Tabela 2 - Medicações laxativas

Fármaco	Tipo	Via	Dose	Período latência
Psílio	Formador de bolo	VO	1 unid/3xdia	12 – 72h
Metilcelulose	Formador de bolo	VO	1 unid/3xdia	12 – 84h
Docusato	Emoliente/lubrificante	VO	100 mg/2xdia	24 – 72h
Parafina líquida	Emoliente/lubrificante	VO	10-30 mL/dia	24 – 72h
Óleo mineral	Emoliente/lubrificante	VO	10-45 mL/dia	6 – 8h
Lactulose	Osmótico	VO	15-30 mL/dia	24 – 48h
Hidróxido de magnésio	Osmótico	VO	15-50 mL/noite	1 – 6h
Polietilenoglicol	Osmótico	VO	8-32 g/dia	24 – 72h
Bisacodil	Estimulantes	VO	10-30 mg/1xdia	6 – 12h
Senne	Estimulantes	VO	1-2 cp/noite	6 – 12h
Picossulfato	Estimulantes	VO	5-10 mg/noite	6 – 12h
Supositório de glicerina	Lubrificante retal	VR	1 unid/ até diariamente	-
Óleo mineral enema	Osmótico	VR	100-250 mL/dia	-
Bisacodil supositório	Estimulante	VR	10 mg/noite/3 semanas	-
Metilnaltrexona	Antagonista de receptores opioides	SC	8 mg peso 38-61Kg 12 mg peso 62-114Kg 0.15 mg/kg/até 1xdia	-

Adaptado do Consenso Brasileiro de Constipação Intestinal Induzida por Opioides 2009²⁰.

Além das medicações laxativas já bem conhecidas, uma nova proposta para tratar a constipação induzida pelos opioides, que envolve o bloqueio dos receptores opioides periféricos no trato intestinal. Um recente antagonista de receptores mu é a metilnaltrexona.

Em geral, acredita-se que o opioide administrado por via espinhal não altera a motilidade gastrointestinal^{16,17,20}.

Outras medidas que podem ser tomadas para melhor controle do hábito intestinal são²⁰:

1. Ingesta líquida de 1,5 L a 2 L de água por dia;
2. Ingestão de fibras 25 a 35 g/dia doentes maiores de 20 anos e 10 a 13 g por 1.000 Kcal para idosos;
3. Ingesta de alimentos funcionais: prebióticos e probióticos;
4. Exercício físico aeróbico, caminhada, ou movimentação passiva em pacientes muito debilitados fisicamente;
5. Massagem abdominal por 10 minutos;
6. Acupuntura.

4.3.4. Náuseas e vômitos

Náuseas e vômitos relacionados aos opioides resultam da interação da medicação com os receptores localizados na zona de gatilho para vômito (área postrema). A sensibilização do sistema vestibular e redução do esvaziamento gástrico também podem contribuir para o desenvolvimento das náuseas e vômitos¹⁶.

Recomendação: Sintomas gerados principalmente pela sensibilização vestibular, costumam melhorar com uso de prometazina ou escopolamina. Os sintomas causados por redução do esvaziamento gástrico e constipação podem ser aliviados com metoclorpramida, medicações laxativas. As náuseas e vômitos relacionados à ativação da zona de gatilho para vômito, respondem ao droperidol, hidroxizine. Alguns doentes podem necessitar de mais de um tipo de medicação antiemética para controle da sintomatologia.

4.3.5. Prurido

O prurido é um efeito adverso muito comum associado à administração de opioide espinal. Geralmente está localizado na face, pescoço e tórax superior, mas também pode ser generalizado. Na maioria das vezes o prurido é fraco¹⁹.

A interação do opioide com a substância gelatinosa pode iniciar o “reflexo da coceira” na administração do opioide espinal. Além disso, os opioides podem aumentar a liberação de histamina pelos mastócitos, pela ativação dos receptores H1, em fibras C.

Recomendação: Anti-histamínicos podem ser úteis no tratamento do prurido induzido por opioides. Pode ser tratado também, com titulação de antagonista mu, naloxona^{16,18,19}.

4.3.6. Disfunção urinária

O mecanismo ainda não foi totalmente desvendado, porém sabe-se que os opioides reduzem o tônus do músculo detrusor e sua força de contração, reduz também a sensação de plenitude vesical, urgência e reflexo miccional. Não aumenta o tônus do esfíncter da bexiga.

No pós-operatório, a disfunção urinária induzida por opioides (dificuldade ou retenção urinária franca), pode ser um grande problema. É mais comum após injeção espinal de opioide em idosos, pelo seu efeito central, em relação às outras vias^{16,18,19}.

Recomendação: Esses efeitos são controlados com sondagem vesical e reversíveis com uso da naloxona.

4.3.7. Depressão respiratória

Apesar de serem geralmente seguros, os opioides podem causar depressão respiratória, com consequências potencialmente fatais. Isso se dá pela inibição dos centros de controle respiratório medulares. Acredita-se hoje, ainda, que existe um mecanismo consciente da respiração que também influencia no seu controle.

O controle respiratório é gerado no tronco cerebral e é modulado por impulsos vindos do córtex, do tronco e dos quimiorreceptores dos corpos carotídeos e aórticos.

A ação dos opiodes nos centros respiratórios faz com que a respiração fique lenta e irregular, levando à hipercapnia e hipóxia. Nos casos de depressão respiratória, não existe sensação de desconforto.

Lembrar que álcool e benzodiazepínicos potencializam os efeitos de depressão respiratória^{16,17}.

Recomendação: Dose titulada de naloxona pode reverter os feitos de depressão dos opioides agonistas puros, porém, geralmente seu efeito é mais curto que o efeito da medicação

opioide que está causando a alteração respiratória, e dessa forma, o doente pode apresentar insuficiência respiratória quando passar o efeito do antagonista opioide. Manter avaliação constante é de extrema importância.

4.3.8. Efeitos cardiovasculares

Os efeitos cardiovasculares dos opioides não são muito comuns.

A morfina pode causar a liberação de histamina, que por sua vez, pode causar vasodilatação e hipotensão.

Recentemente, com o uso crescente da metadona para tratamento de dor crônica, uma síndrome de alargamento do intervalo QT e “torsade des pointes” tem chamado a atenção. Essa alteração pode levar a uma mortalidade de até 17%, e, portanto, recomenda-se monitorar o ECG e o aparecimento de prolongamento do intervalo QT, nos doentes em tratamento com metadona. Doses diárias de 30 mg ou mais de metadona já estão sendo relacionadas com aumento do QT. Aumentos de mais de 30 ms do intervalo QT de base são considerados clinicamente significativos e aumentos de 60 ms do intervalo de base já são fatores de risco para desenvolvimento de “torsade des pointes”.

Esse efeito pode ser potencializado em doentes que recebem outras medicações como os inibidores da CYP3A4 (fluoxetina, claritromicina, fluconazol, valproato), em vigência de hipocalcemia, ou redução da função hepática. Antidepressivos tricíclicos, haloperidol, droperidol, cocaína, também já foram implicados no aumento do intervalo QT no ECG em doentes tratados com metadona¹⁶.

Recomendação: Os efeitos dopaminérgicos podem ser revertidos com a naloxona.

Monitorar o ECG de doentes em uso de metadona, que são tratados com inibidores da CYP3A4, hipocalêmicos ou hepatopatas. Para pacientes idosos e em uso crônico, diminuir a dose e aumentar os intervalos da administração de metadona,

4.3.9. Efeitos imunológicos

É sabido que o uso agudo e crônico de opioides pode causar efeitos inibitórios nos anticorpos e na imunidade celular, na atividade celular dos “natural killers”, expressão da citocina, e atividade fagocitária. Esses efeitos imunológicos dos opioides são mediados por mecanismos centrais e periféricos.

O possível mecanismo pelo qual os receptores opioides centrais promovem imunossupressão periférica pode envolver o eixo hipotálamo-hipofisário-adrenal e o sistema nervoso autônomo.

Apesar de os opioides exógenos poderem causar imunossupressão, seus semelhantes endógenos (p.ex.: endorfinas) produzem imunoativação.

O papel dos diferentes receptores opioides na modulação da imunidade é variável. Ativação dos receptores kappa e delta podem estimular a resposta celular imune, enquanto os efeitos dos receptores mu podem estar mais relacionados à atividade do “natural killer”, secreção de citocina e fagocitose dos macrófagos.

Na prática clínica, nem todos os opioides têm efeitos semelhantes no sistema imune, e é

também importante ressaltar que a dor forte por si própria, tem um efeito imunossupressor significativo. A relação entre dor, analgesia e imunossupressão causada por opioides ainda não foi bem esclarecida¹⁶.

4.3.10. Alterações hormonais

O efeito dos compostos opioides sobre a função hormonal é denominada endocrinopatia por opioide. Os efeitos do uso dos opioides afeta homens e mulheres.

Estudos já demonstraram os efeitos dos opioides sobre vários hormônios, como a testosterona, estrogênio, cortisol, hormônio da liberação de gonadotrofina, dehidroepiandrosterona e sulfato de dehidroepiandrosterona. A maioria dos trabalhos foca as alterações dos hormônios androgênicos, devido a sua relação com efeitos adversos bastante sintomáticos.

Muitos homens que fazem uso de opioides, lícitos ou ilícitos, apresentam vários efeitos, como disfunção sexual (disfunção erétil e diminuição da libido), depressão e redução do nível de energia. Os níveis de testosterona caem após administração de opioides e voltam ao normal após suspensão da medicação. Importante ressaltar que ainda não está completamente claro que níveis reduzidos de testosterona contribuem diretamente com disfunção sexual.

Mulheres também apresentam efeitos hormonais relacionados ao uso de opioides, como depressão, dismenorreia, disfunção sexual, potencial redução na densidade mineral óssea. A redução do estrogênio pode ter implicações em osteoporose e fraturas ósseas nas populações idosas. Porém ainda não existe relação causal dos efeitos hormonais do uso de opioides à redução da densidade mineral óssea¹⁶.

4.3.11. Hiperalgisia

Hiperalgisia é geralmente descrita como um aumento da sensibilidade à dor. Essa sensibilização se apresenta como um aumento da dor, apesar do aumento da dose do opioide. O uso

de opioides pode estar relacionado ao desenvolvimento de hiperalgisia, e pode estar ligado aos metabólitos dos opioides, como a morfina 3-glucoronídeo. A apoptose celular induzida por opioide também pode estar envolvida com a hiperalgisia¹⁶.

Os receptores NMDA (N-metil-D-aspartato) e neurotransmissores excitatórios também têm um importante papel no desenvolvimento da hiperalgisia. Existe estudos sugerindo que a glia possa estar envolvida também no desenvolvimento da hiperalgisia¹⁶.

Recomendação: O tratamento da hiperalgisia é ainda limitado, existem evidências de que a cetamina possa prevenir a hiperalgisia induzida por opioides.

4.3.12. Distúrbios do sono

Distúrbio do sono é comum em doentes oncológicos. Pode ser atribuído a dor. Geralmente acredita-se que opioides melhoram o sono, mas isso não está determinado.

O sono e o despertar são regulados por diversos neurotransmissores (noradrenalina, serotonina, acetilcolina, dopamina, histamina, GABA, hormônios hipofisários, melatonina), e qualquer droga que altere o equilíbrio desses neurotransmissores pode afetar o sono. A maneira como os opioides prejudicam o sono REM ainda não foi completamente estabelecida¹⁶.

4.3.13. Performance psicomotora

No início do uso com opioides para o tratamento de dor, a habilidade do doente de operar equipamento pesado ou dirigir pode estar diminuída e, portanto, não deveria poder exercer essas atividades.

4.3.14. Conclusão

Acredita-se que com a educação dos médicos e doentes, e com a prescrição adequada das medicações opioides, haverá um melhor controle dos efeitos adversos

4.4. Rotação dos opioides

4.4.1. Definições

A mudança ou troca de um opioide por outro, mesmo sem a previsão de retornar ao seu uso, é chamada de rotação de opioide (termo que passou a ser utilizado como substituição), de um opioide por outro de mesma potência, utilizando uma tabela de equivalência analgésica para obter melhor resposta analgésica, e menos efeitos adversos^{21,22}.

A rotação é baseado na observação clínica que a resposta individual varia de opioide para opioide, e a mudança de opioide pode levar a um melhor balanço entre a analgesia obtida e seus efeitos adversos. É importante observar que este grupo de medicamentos leva ao aparecimento de efeitos adversos comuns, podendo desaparecer com a continuação do seu uso, e ser controlado no início de sua utilização com drogas adjuvantes, como os antieméticos, laxantes, ansiolíticos, entre outras²².

A experiência do profissional que prescreve esta medicação é fundamental para a indicação da rotação do opioide, procurando analisar se os efeitos adversos apresentados poderão ser diminuídos ou mesmo eliminados com a rotação do opioide.

Existem várias tabelas de equivalência analgésica de doses para a rotação de opioides, e são utilizados para reduzir o risco de uma overdose ou de dosagem insuficiente. Estas tabelas se apresentam como um guia de orientação, devido às variabilidades individuais, situações clínicas, diferenças de respostas analgésicas e dos efeitos adversos, que dificulta o surgimento de uma tabela única de uso universal. A titulação da dose deve ser individual, com aumento progressivo e reavaliações frequentes.

Nos doentes que não tem o quadro de dor aliviado, ou apresentam efeitos adversos incontrolláveis ou inaceitáveis, é necessário a tomadas de medidas como a redução da dose do opioide, o tratamento específico dos efeitos adver-

sos, e uso de uma medicação adjuvante. Se estas medidas não surtirem efeitos a mudança ou troca do opioide que está sendo utilizado por outro de mesma potência equianalgésica, ou uma troca da via de administração está indicada^{22,23}.

4.4.2. Indicações

4.4.2.1. Analgesia insuficiente

Os opioides apresentam diferentes atividades nos receptores, levando a diferentes respostas na analgesia ou nos efeitos adversos em seu uso clínico. O seu uso pode levar ao desenvolvimento da tolerância, definida farmacologicamente como a redução do efeito analgésico depois de repetidas administrações, com a necessidade de utilizar doses maiores para manter a analgesia, com aumento dos efeitos adversos, algumas vezes devido aos metabólitos ativos tóxicos²³.

A resposta variável dos diferentes opioides na apresentação da analgesia e dos efeitos adversos é relativamente comum, provavelmente devido a uma tolerância cruzada parcial entre os opioides.

O mecanismo da dor pode influenciar o padrão de respostas produzido por diferentes opioides. Fatores comuns em dor neuropática e tolerância têm sido encontrados. A metadona tem demonstrado uma atividade anti-NMDA, (responsável pelo desenvolvimento da hiperalgisia do opioide), e pode ser efetiva em casos de tolerância ou na presença de dor neuropática.

Os opioides podem apresentar uma resposta analgésica dependente do seu metabólito. A morfina-6-glucoronídeo é um metabólito ativo da morfina que apresenta ação analgésica. A morfina-3-glucoronídeo que é o metabólito principal da morfina e estaria envolvida no aparecimento da neuroexcitabilidade e de um efeito antianalgésico. O uso do opioide de forma contínua, comum nos pacientes oncológicos, pode levar a acumulação de metabólitos tóxicos, e ao aparecimento de efeitos adversos in-

controláveis, e nesta situação a rotação do opioide, ou a mudança de sua via de administração, pode proporcionar um melhor resultado²²⁻²⁴.

4.4.2.2. Efeitos adversos dos opioides

A prevenção e o tratamento dos efeitos adversos deve ser realizado desde o início da prescrição do opioide, principalmente em relação a constipação intestinal, náuseas e vômitos. A avaliação da situação clínica do doente, seu estado de hidratação, e da característica da dor são importantes critérios para o tratamento dos efeitos adversos. A diminuição da dose do opioide, com o aumento progressivo mais lento pode permitir esta adaptação. A mudança da via de administração pode levar a uma diminuição dos metabólitos tóxicos.

4.4.2.3. Progressão da doença

Muitos fatores vão interferir na resposta analgésica no curso de uma doença, que podem levar a uma diminuição da efetividade do opioide. A progressão da doença, comum nos pacientes oncológicos com o agravamento de seus sintomas e o aparecimento de novos, e muitas vezes de mais graves sintomas, fazem com que o opioide apresente menor resposta analgésica frente a esta nova situação clínica. Pode ocorrer o aparecimento de uma dor que não apresente resposta ao opioide utilizado. Nesta situação a utilização de um adjuvante, a realização de bloqueios analgésicos ou outras técnicas podem aliviar esta situação, se impossível, a rotação do opioide deve ser avaliada.

4.4.2.4. Recomendações

A rotação de opioides está indicada quando o paciente apresenta:

- Analgesia insuficiente, apesar do aumento de doses;
- Efeitos adversos intoleráveis (mesmo com dor controlada).

A rotação de opioides deve ser realizada por profissional que tenha experiência no manejo

dos opioides e tenha condições de fazer reavaliações frequentes para um adequado seguimento do paciente

4.4.3. Troca da via de administração

A troca da via de administração dos opioides, poderia ser considerada também uma forma de rotação. Alguns doentes vão se beneficiar com esta mudança e isto deve ser considerado, principalmente nos doentes oncológicos em fase mais avançada quando cerca de 30% tem necessidade de utilizar outra via de administração. Quando o doente apresenta na evolução da doença dificuldade para deglutição, na absorção gastrointestinal, declínio da consciência a mudança para uma via transdérmica ou subcutânea é necessária. Não esquecer das técnicas de analgesia espinhal com quantidades menores do opioide.

Principais opioides

- Morfina, metadona
- Fentanil transdérmico
- Hidromorfona, oxicodona

4.4.4. Como fazer a rotação de opioides

Após avaliação da condição clínica do doente, da analgesia obtida com o uso do opioide, e se as medidas tomadas não forem efetivas, a rotação de opioide é indicada e deve ser realizada seguido alguns parâmetros.

As tabelas de doses equianalgésicas (Tabela 3) fornecem uma orientação para calcular a dose inicial, não constituindo uma escala que deva ser seguida rigorosamente, devemos avaliar esta dose inicial pela condição clínica que o paciente apresenta. Cuidado para evitar dose analgésica insuficiente ou uma superdosagem, com suas complicações. As doses deverão ser tituladas cuidadosamente na evolução do tratamento. As doses apresentadas na tabela são equivalentes em efeito analgésico a 10 mg da morfina parenteral.

Um guia muito utilizado em doentes onco-

Tabela 3 - Tabelas de dose equianalgésicas

Opióide	Via oral	Via parenteral
Morfina	30 mg	10 mg
Codeína	200 mg	–
Metadona	20 mg	10 mg
Oxicodona	20- 30 mg	10-15
Hidromorfona	7,5 mg	1,5 mg

lógico foi sugerido por Indelicato RA e Portenoy RK, que apresentam estas recomendações que devem ser observadas com critério²³.

Calcular a dose equianalgésica do novo opióide baseado na tabela de equivalência.

Redução da dose equianalgésica em 25% a 50%.

Quando pela metadona deve-se reduzir a dose em 75% a 90%.

Para fentanil TD, não há necessidade de reduzir a dose equianalgésica.

Considerar que a dose equianalgésica deve ser baseada na condição clínica do doente, na idade, nas funções hepáticas, renais, cardiopulmonares. Quando o doente apresenta uma dor de forte intensidade devemos considerar uma menor redução da dose inicial. Calcular uma dose de resgate de 5% a 15% da dose total diária e orientar para administração nos intervalos quando necessário. A titulação ideal deve ser baseada no alívio da dor, nos efeitos adversos, e no número de resgates.

4.4.5. Rotação para metadona

Protocolos de rotação de outros opióides para metadona têm sido publicados por grupos de médicos no EUA, Itália, Inglaterra, Alemanha, China e Canadá, mostrando a dificuldade em ter um tabela única e totalmente segura para a rotação. Todos os protocolos concordam que a dose da metadona deve ser baseada na do opióide que está sendo utilizada, e considerar a situação clínica e característica do doente, como a idade, função renal, hepática e pulmonar e o

Tabela 4 - Dose de fentanil transdérmico recomendada, com base na dose diária de morfina oral

Dose de morfina/ 24h (mg/dia)	Dose de fentanil transdérmico (mcg/hora)
<135 (adulto)	25
45 - 134 (crianças)*	12 -25
135 -224	50
225 - 314	75
315 - 404	100
405 - 494	125
495 - 584	150
585 - 674	175
675 - 764	200
765 - 854	225
855 - 944	250

* A conversão para dose de fentanil transdérmico maiores que 25 mcg/h é a mesma para pacientes adultos e pediátricos.

estado mental. Tem sua indicação em pacientes com dor neuropática, pela sua ação anti-NMDA, e quando altas doses de morfina são necessárias²⁵.

A dose de metadona deve ser calculada na razão da dose total diária da morfina e utilizando esta escala de conversão (Ripamonti et al., 1998)²⁵.

Dose de morfina/dia	Morfina: metadona
< 100 mg	4:1
101 a 299 mg	8:1
> 300 mg	12:1

Se o paciente está fazendo uso de morfina 180 mg/dia. A razão de equivalência é de 8:1, o que daria 25 mg de metadona/dia, dividida em intervalo de 8 horas. Necessário doses de resgate nos intervalos de 5% a 15% da dose total diária, conforme a evolução do doente. Na rotação algumas vezes deve ser utilizada a morfina como dose de resgate, pela sua ação mais rápida que a metadona.

Este cuidado especial deve-se a tolerância cruzada parcial que é observada entre todos os opióides, e é de particular importância em relação a metadona.

4.4.6. Resultados da rotação do opioide

Diversos trabalhos científicos mostram que a rotação de opioide pode melhorar a neurotoxicidade em 60% a 70 %, e a dor em 50%^{21,26-28}.

Numerosos fatores influenciam a segurança e a tolerabilidade da rotação com a metadona: idade, sexo, tipo da dor, doenças associadas, medicação em uso, genética.

A rotação (troca) de opioides, quando necessária contribui para melhorar a qualidade de vida nos pacientes oncológicos. Os medicamentos atualmente disponíveis e suas várias vias de administração possibilitam aos profissionais de saúde a realização da rotação de opioide para melhor controle da dor.

Recomendações:

1. Avaliação clínica do paciente;
2. Efeitos adversos podem não ser devido ao uso do opioide;
3. Evitar rotação frequente de opioides;
4. Farmacos adjuvantes devem ser utilizados;
5. Aumentar a dose gradativamente;
6. Avaliar adesão ao tratamento com opioides de ação curta;
7. Analisar custo econômico na rotação do opioide;
8. Não predeterminar tempo para rotação do opioide.

4.5. Analgésicos não opioides

4.5.1. Introdução

Os principais analgésicos não opioides são os medicamentos farmacologicamente denominados anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs).

Os AINEs são eficazes para dor oncológica. A associação com opioide pode ser vantajosa, quando se compara com os fármacos individualmente²⁹⁻³¹.

4.5.2. Conceito

Os AINE têm ações antiinflamatórias, analgésica, antitérmica e inibidoras das plaquetas. Atuam por bloquear a síntese de prostaglandinas por inibição da ciclooxigenase, que converte o ácido aracdônico em endoperóxidos cíclicos, precursores das prostraglandinas. A inibição da síntese de prostraglandinas é responsável pelas ações analgésicas, antitérmicas e inibidoras das plaquetas. Outros mecanismos podem contribuir para os efeitos anti-inflamatórios. Alguns AINE podem também inibir lipoxigenases ou fosfolipases tipo C ou podem modular a função das células T³².

4.5.3. Analgésicos simples

As principais características farmacológicas dos analgésicos simples estão expostas no Quadro 1^{33,34}.

4.5.4. Analgésicos anti-inflamatórios inibidores da Cox1 e Cox2

As principais características farmacológicas dos analgésicos anti-inflamatórios inibidores da Cox1 e Cox2 estão expostas no Quadro 2^{33,34}.

4.5.5. Analgésicos anti-inflamatórios seletivos e específicos de Cox-2

As principais características farmacológicas dos analgésicos anti-inflamatórios seletivos e específicos da Cox-2 estão expostas no Quadro 3^{33,34}.

Quadro 1 - Características farmacológicas dos analgésicos simples

Analgésico	Doses
Acetaminofeno (paracetamol) Derivado do aminofenol	Adulto: 500-1.000 mg VO a cada 4-6 horas. Dose máxima diária: 4 gramas Pediátrica: 10-15 mg/kg a cada 4-6 horas. Dose máxima diária: 100 mg/kg
Dipirona (metamizol)	Adulto: 500 a 2000 mg VO a cada 6 horas. 1.000 a 2.000 mg IV numa velocidade de 1 ml/min a cada 6 horas. Diluição não é necessária Pediátrica: 20-30 mg/kg a cada 6 horas.

Quadro 2 - Características farmacológicas dos analgésicos anti-inflamatórios inibidores da Cox1 e Cox2 (analgésicos anti-inflamatórios não esteroidais ou AINE)

AINE	Doses
Cetoprofeno Derivado do ácido propionico	Adulto: 50-75 mg VO a cada 6-8h. 100 mg IV ou IM a cada 12 horas. Dose máxima diária: 300 mg Pediátrica: recomendado não administrar em crianças abaixo de 15 anos
Diclofenaco (potássico ou sódico) Derivado do ácido fenilacético	Adulto: 50-75 mg VO a cada 6-8h. 75 mg IM a cada 12 horas. Dose máxima diária: 200 mg Pediátrica: 1gt/kg VO a cada 6-8 horas
Ibuprofeno Derivado do ácido fenilpropionico	Adulto: 600 mg VO a cada 6-8h. Dose máxima diária: 2400 mg Pediátrica: a partir de 6 meses 4-10 mg/kg a cada 6-8 horas. Dose máxima diária: 40 mg/kg
Meloxicam Derivado do ácido enólico	Adulto: 7,5-15 mg/dia
Naproxeno Derivado do ácido propiônico	Adulto: 250-500 mg VO a cada 12h. Dose máxima diária: 1.250 mg Pediátrica: 5 mg/kg a cada 12 horas
Nimesulida Derivado da sulfonilida	Adulto: 50 a 100 mg a cada 12h
Piroxicam Derivado do ácido enólico (oxicam)	Adulto: 10-30 mg/dia
Tenoxicam Derivado do ácido enólico (oxicam)	Nas doenças crônicas evitar doses superiores a 20 mg/dia. Tratamento máximo durante 14 dias. A mesma posologia pode ser administrada para pacientes idosos ou com doença renal ou hepática
Meloxicam Derivado do ácido enólico (oxicam)	7,5 mg a 15 mg/dia

Quadro 3 - Características farmacológicas dos analgésicos anti-inflamatórios seletivos e específicos da Cox-2

AINE	Doses
Celecoxibe Derivado pirazol (sulfonamida)	Adulto: 400-600 mg VO dia na dor aguda Manutenção 100-200 mg/dia
Etoricoxibe	Adulto: 60mg/d
Parecoxibe Derivado isoxazol (sulfonamida)	Dose máxima diária: 80 mg Não há consenso de que o uso deste fármaco aumente o risco de eventos cardiovasculares

4.5.6. Recomendações

1. Usar com precaução em doentes com lesão GI ativa (gastrite erosiva, úlcera péptica), história de lesões GI recorrentes, disfunção renal/hepática, hipoprotrombinemia preexistente e deficiência de vitamina K. Os protetores da mucosa (sulcrafato) e os bloqueadores dos receptores H2 (cimetidina, ranitidina) protegem a mucosa. Os inibidores da

bomba de prótons, como o omeprazol (10 a 20 mg de uma a três vezes por dia) e os análogos das PG da mucosa gástrica, como o misoprostol (100 a 200 mg quatro vezes por dia) protegem a mucosa gastroduodenal.

2. Monitorar exames laboratoriais quando administrado cronicamente em altas doses.

3. Pode haver diminuição do ritmo de filtração glomerular e causar edema periférico.

Deve ser usado cautelosamente em pacientes com insuficiência cardíaca, hipertensão e condições associadas com retenção de fluidos.

4. Observar cuidadosamente os pacientes com distúrbios de coagulação e naqueles que recebem terapia que interfere com a homeostase.
5. Pacientes que não respondem ou que não toleram um tipo de AINE podem ser tratados com sucesso com outros AINE.
- 6- É contraindicado em pacientes com hipersensibilidade ou com síndrome total ou parcial de pólipos nasal, angioedema ou reatividade broncoespástica.
7. Evitar o uso durante a gravidez e lactação.
8. Não prescrever associação de AINE.

4.6. Fármacos adjuvantes

Os fármacos adjuvantes são indicados no tratamento da dor oncológica para alívio da dor, êmese e efeitos adversos decorrentes do tratamento³⁵. O uso dos adjuvantes na dor oncológica deve ser criterioso, evitando-se interações medicamentosas e/ou efeitos adversos intoleráveis que possam agravar a condição clínica dos pacientes.

4.6.1. Antidepressivos

Inibem a recaptação das monoaminas nas fendas sinápticas prolongando a ação das mesmas no tálamo, tronco encefálico e na medula espinal, potencializando a atividade do sistema modulatório descendente com analgesia e melhora da depressão. Bloqueiam os receptores de histamina, os muscarínicos, os canais de Ca e de Na, a síntese de prostaglandinas e a atividade de receptores NMDA e de glutamato. Os antidepressivos podem melhorar o sono, melhorar o humor, diminuir a ansiedade e aumentar o apetite. Controlam principalmente a dor crônica neuropática. Sua ação miorelaxante contribui para melhora das dores musculares.

Classificação:

1. *Antidepressivos tricíclicos (ADT)* - agem aumentando os níveis sinápticos de dopamina, serotonina e/ou noradrenalina. São exemplos a amitriptilina, imipramina e nortriptilina. A amitriptilina é o mais usado no tratamento da dor porém a nortriptilina produz menos efeito adverso. A imipramina está bem indicada no paciente que além da dor também apresenta depressão.

Dose:

Amitriptilina: 12,5 a 100mg/dia.

Imipramina: 12,5 a 100mg/dia.

Nortriptilina: 25,0 a 100mg/dia.

Dose inicial 12,5 mg ou 25 mg VO, à noite, aumentando a dose, de acordo com a resposta terapêutica. Dose máxima recomendada 100mg dia.

4.6.2. Inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS)³⁷⁻³⁹

Agem aumentando os níveis de serotonina na fenda sináptica por bloqueio seletivo da sua recaptação. São menos eficazes no alívio da dor, porém, devem ser indicados nos casos de intolerância ou contraindicação aos mesmos. Apresentam menos efeitos adversos que os ADT porque não provocam efeitos anticolinérgicos, antiadrenergicos e anti-histaminérgicos. São exemplos a fluoxetina, a paroxetina e o citalopram. A fluoxetina é indicada para ansiedade, sendo administrada pela manhã para evitar insônia. A paroxetina é muito eficaz no tratamento da depressão.

Dose:

Fluoxetina: 10 a 40 mg/dia.

Paroxetina: 10 a 40 mg/dia.

Citalopram: 20 a 40 mg/dia.

4.6.3. Inibidores seletivos da recaptação de serotonina e noradrenalina (ISRSN)³⁷⁻⁴⁰

São os antidepressivos duais (com duplo mecanismo de ação). Agem aumentando os ní-

veis de serotonina e de noradrenalina na fenda sináptica por bloqueio seletivo da recaptção de ambas as aminas. São exemplos a venlafaxina e a duloxetine.

Efeitos adversos dos antidepressivos:

Efeito anti-histamínico: sonolência, tontura, fadiga, náusea, aumento e perda de peso.

Efeito antimuscarínico: boca seca, constipação, sonolência, sedação, visão turva, retenção urinária, tontura e alteração da memória.

Efeito do bloqueio alfa: tontura, hipotensão arterial, taquicardia compensatória, tremor, sonolência, disfunção sexual.

Contraindicações: glaucoma, hipertiroidismo, arritmias cardíacas, insuficiência cardíaca, retenção urinária, hipertrofia prostática.

4.6.4. Anticonvulsivantes

A carbamazepina e a fenitoína: atuam por bloqueio dos canais de sódio e diminuição da liberação do glutamato no terminal nervoso pré-sináptico. A gabapentina e a pregabalina agem em canais de cálcio dos neurônios pré-sinápticos promovendo sua modulação. O topiramato bloqueia canais de sódio, aumenta os níveis do GABA e diminui a liberação do glutamato no terminal nervoso.

Dose:

Carbamazepina: 300 a 1200 mg-dia.

Fenitoína: 600 a 1000 mg-dia.

Gabapentina: 300 a 3600 mg-dia.

Pregabalina: 75 a 450 mg-dia.

Topiramato: 25 a 200 mg-dia.

Efeitos adversos: sonolência, tontura, confusão mental, alteração da coordenação motora.

Contraindicação: evitar nos pacientes com BAV.

4.6.5. Neurolépticos

Têm efeito serotoninérgico, anti-histamíni-

co, anticolinérgico, bloqueio alfa-adrenérgico e dos receptores DOPA⁴³.

Dose:

Clorpromazina: 25 a 75 mg/dia.

Haloperidol: 0,5 a 15 mg/dia.

Efeitos adversos: tontura, sonolência, efeitos extrapiramidais, contrações involuntárias, tremor e rigidez muscular.

Contraindicação: doença de Parkinson, depressão do SNC, glaucoma.

4.6.6. Benzodiazepínicos

Agem por inibição do GABA, abertura de canais de cloro, e diminuição de potencial de membrana. Possui efeito sedativo, ansiolítico e miorelaxante na dor associada a espasmo muscular, e melhora padrão do sono⁴⁴.

Dose:

Clonazepam: 0,5 a 2 mg/dia.

Diazepam: 5 a 10 mg/dia.

Efeitos adversos: amnésia, sonolência, alteração da atenção, confusão mental, cefaleia, agitação (na analgesia insuficiente).

Contraindicações: insuficiência respiratória, insuficiência hepática, miastenia gravis.

4.6.7. Agonistas alfa-2^{45,46}

Age através de inibição da adenilciclase, aumento da saída de potássio, diminuição da entrada de cálcio, e ativação dos receptores adrenérgicos alfa-2.

Dose:

Clonidina: 0,1 a 0,2 mg/dia.

Efeitos adversos: edema, náusea, sonolência, secura na boca, constipação, capacidade sexual diminuída, secura ocular, hipotensão arterial.

Contraindicação: doença do nódulo sinusal, bloqueio AV 2 e 3 graus.

4.6.8. Antagonista NMDA

Diminui a resposta dos neurotransmissores excitatórios através do bloqueio do canal iônico do receptor NMDA, impedindo a saída do íon magnésio e a entrada de cálcio no neurônio⁴⁶⁻⁴⁸.

Dose⁴⁷:

Cetamina: infusão venosa 10 mg/h.

Efeitos adversos: taquicardia, hipertensão arterial, boca seca, náuseas, vômitos, aumento da resistência vascular pulmonar, sedação, alucinação.

Contraindicação: doença isquêmica cardíaca, hipertensão ou doenças cerebrovasculares.

4.6.9. Anestésicos locais

Agem através do bloqueio dos canais de sódio. São indicados para infiltração de pontos-gatilho, bloqueio de nervos periféricos, bloqueio de gânglio estrelado, de plexos nervosos e neuroeixo. São usados no controle da dor aguda e dor neuropática.

Dose:

Lidocaína: infusão venosa de 3 a 5 mg/kg.

Adesivos de lidocaína a 5%

Lidocaína e prilocaína aplicação tópica com oclusão.

Efeitos adversos: reações alérgicas, confusão mental, euforia, tremores, agitação, vasodilatação, hipotensão arterial, bradicardia, convulsões.

4.6.10. Corticosteroides

inibem a síntese de prostaglandinas através da inibição da fosfolipase A2, diminuindo o edema e a inflamação no local do tumor. São indicados para controlar dor decorrente da compressão de estruturas nervosas e metástases ósseas^{51,52}.

Dose:

Dexametasona: 4 a 16 mg/dia.

Prednisona: 5 mg/dia.

Efeitos adversos: edema, sangramento, úlcera péptica, osteoporose, distúrbios mentais, fraqueza muscular.

Contraindicação: síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA), insuficiência cardíaca congestiva, glaucoma de ângulo aberto, infecções.

4.6.11. Relaxantes musculares⁵³

O baclofeno é um relaxante muscular que atua nos receptores GABA em nível medular. Deprime o sistema nervoso central por meio de uma diminuição dos neurotransmissores glutamato e aspartato, inibindo a ação reflexa melhorando a dor muscular espástica.

Dose:

Baclofeno: 30 a 80 mg/dia.

Ciclobenzaprina: 20 a 40 mg/dia.

Carisoprodo: 750 a 1500 mg/dia.

Efeitos adversos: sonolência, confusão mental, tontura, tremores.

4.6.12. Depletor substância P⁵⁴

Mecanismo de ação: A capsaiscina e um alcaloide derivado da pimenta, depleta as reservas de SP dos neurônios pré-sinápticos, podendo exercer efeito tóxico variável nessas células. É indicada no tratamento da neuralgia pós-herpética, neuropatia diabética e síndrome pós-mastectomia. Sua aplicação local provoca queimação inicial o que pode dificultar a aderência ao tratamento.

Dose:

Capsaicina uso tópico 3 a 5 x ao dia.

Efeitos adversos: Queimação e desconforto no local da aplicação.

4.6.13. Antiespasmódicos

Antagonistas muscarínicos diminuem a motilidade do trato gastrointestinal e urinário,

sendo indicados no tratamento das cólicas, possuem também efeito antiemético⁵⁵.

Dose:

Hioscina: 10 a 20 mg, 3 a 4 vezes/dia

Efeitos adversos: taquicardia, sonolência, cansaço, excitação.

Contraindicação: glaucoma, obstruções do trato digestivo.

4.7. Vias de administração de analgésicos

A via oral (VO) é a mais indicada para dor oncológica. São vias alternativas: sublingual (SL), venosa (IV), subcutânea (SC), transdérmica (TD), peridural, subaracnoidea, e intraventricular.

4.7.1. Oral

A administração de analgésicos por via oral faz com que grande quantidade de fármaco seja retirado do plasma decorrente do efeito da primeira passagem pelo fígado.

4.7.2. Transdérmica

A via TD possibilita ação contínua e prolongada dos fármacos⁵⁶, com pequenas flutuações na concentração plasmática. Fentanila é o opioide mais utilizado por via TD no Brasil^{59,60}. O pico plasmático e o início da ação analgésica efetiva inicia-se 24 horas após aplicação e a duração da analgesia é de cerca de 72 horas⁶¹.

4.7.3. Transmucosa, sublingual

A absorção da morfina por estas vias é imprevisível, entretanto fármacos lipossolúveis como o fentanil, são bem absorvidos pela via sublingual e transmucosa⁶². Estas apresentações não são encontradas no Brasil.

4.7.4. Retal

A administração de analgésicos opioides ou anti-inflamatórios por via retal são alternativas

para os pacientes com disfagia intensa. A aplicação retal será limitada se altas doses e frequentes administrações forem necessárias⁶³.

4.7.5. Tópica

Pacientes com câncer podem apresentar compressões tumorais e lesões decorrentes do tumor ou do seu tratamento, com consequente dor neuropática de difícil controle. A lidocaína pode ser adjuvante para aliviar a dor⁶⁴.

4.7.6. Venosa

A via venosa é utilizada quando se objetiva controlar rapidamente a dor^{65,66}.

4.7.7. Intramuscular

Deve ser evitada devido efeito inadequado, além do desconforto da dor provocada pela injeção⁶⁷.

4.7.8. Subcutânea

A via subcutânea é utilizada quando os doentes não deglutam ou não dispõem de acesso para a via IV. Além de efetiva no controle da dor, é de baixo custo e bem tolerada mesmo para casos em que há necessidade de tratamento prolongado⁶⁸. Os opioides são os fármacos de escolha para o uso desta via. A absorção inicia-se quase que imediatamente e depende da circulação no local da administração. Os volumes administrados devem ser pequenos.

4.7.9. Espinal e intraventricular

A via espinal para administração de analgésicos e anestésicos é rotineiramente utilizada para anestesia e tratamento de dores agudas⁶⁹ e crônicas. Diversos analgésicos são utilizados por esta via como opioides, anestésicos locais, agonistas adrenérgicos α_2 e inibidores da colinesterase, dentre outros fármacos⁷⁰. A utilização da via espinal para os opioides ganhou destaque quando se vislumbrou a possibilidade de se destacar os efeitos analgésicos espinais dos demais efeitos encefálicos provocados por opioides.

Contudo, esta distinção não é absoluta, uma vez que opioides podem alcançar o tronco encefálico devido à sua difusão rostral no líquido cefalorraquidiano ou à absorção através da circulação e redistribuição sistêmica ulterior⁷¹. As vias peridural e subaracnoidea proporcionam longo tempo de ação dos analgésicos opioides, anestésicos locais e α -2 agonistas adrenérgicos (clonidina), com menores concentrações séricas que as sistêmicas. A via espinal peridural ou subaracnoidea limita-se aos doentes que não obtiveram alívio adequado com diferentes doses de analgésicos sistêmicos ou causaram efeitos adversos intoleráveis⁷⁸⁻⁸⁰. O uso de dispositivos implantáveis para infusões espinais prolongadas possibilita infusão em bolo ou contínua de opioides com considerável eficácia e poucos efeitos adversos⁸¹. O implante do sistema de infusão de fármacos por via espinal deve ser realizado após a avaliação preliminar da eficácia da administração de morfina por via peridural ou subaracnoidea. A administração intraventricular é rara e indicada nas dores oncológicas refratárias que acometem bilateralmente as regiões torácica (terços superiores), as regiões cervical e cefálica. O volume de solução analgésica injetado no ventrículo cerebral é limitado a frações decimais ou centesimais de mililitros.

Referências bibliográficas

- World Health Organization. Cancer pain relief and palliative care. Expert Committee Report. Technical Series 804. Geneva: World Health Organization; 1990.
- World Health Organization. Cancer pain relief, 2nd edition with a guide to opioid availability. Geneva: WHO; 1996.
- Maltoni M, Scarpi E, Modonesi C, Passardi A, Calpona S, Turriziani A et al. A validation study of the WHO analgesic ladder: a two-step vs three-step strategy. *Support Care Cancer* 2005; 13:888-94.
- Zech DFJ, Grond S, Lynch J, Hertel D, Lehmann KA. Validation of the WHO guidelines for cancer pain relief: a 10-year prospective study. *Pain* 1995; 63:65-76.
- Eisenberg E, Marinangeli F, Birkhahn J, Paladini A, Varrassi G. Time to modify WHO analgesic ladder? *Pain Clinical Updates* 2005; Vol XIII, N°5.
- Sakata RK e Issy AM – Opioides. Em: Sakata RK e Issy AM – Fármacos para tratamento da dor. Manole, São Paulo, 2008 45-80.
- Gutstein HB, Akil H. Opioid analgesics. In: Bruton LL, Lazo JS, Parker KL eds. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. New York, McGraw Hill, 2006, 547-590
- Inturrisi CE – Clinical pharmacology of opioids for pain. *Clin J Pain* 2000; 18:S3-S13.
- Barros GAM e Ferris FK. Analgésicos opioides sistêmicos. In: Alves-Neto O, Costa CMC, Siqueira TT e Teixeira MJ. *Dor – Princípios e prática*. Artmed, Porto Alegre, 2009, 1074-1083.
- Krause LH e Spiegel P. Utilização racional dos opioides em dor. In: Alves-Neto O, Costa CMC, Siqueira TT e Teixeira MJ. *Dor – Princípios e Prática*. Artmed, Porto Alegre, 2009, 1084-1100.
- Inturrisi CE e Lipman AG. opioid analgesics. In: Fishman SM, Ballantyne JC e Rathmell JP. *Bonica's Management of Pain*. 4ª ed. Lippincott, Philadelphia, 2010, 1172-1186.
- Vascello L e McQuillan RJ. Opioid analgesics and routes of administration. In: Leon-Casasola OA – *Cancer pain – Pharmacological, interventional and palliative approaches*. Saunders, Philadelphia, 2006, 171-193.
- King T e Porreca F. Opioids in cancer pain: new considerations. *Pain Clinical Updates, IASP*, February 2010, 1-5.
- Lötsch J, Geisslinger G. Current evidence for a genetic modulation of the response to analgesics. *Pain* 2006; 121:1-5.
- World Health Organization/International Association for the Study of Pain – *Cancer pain relief and palliative care in children*. WHO, Geneva, 1998.
- Benyamin R, Trescot AM, Datta S, Buenaventura R, Adlaka R, Sehgal N, Glaser SE, Vallejo R. Opioid complications and side effects. *Pain Physician* 2008; Opioid Special Issues: 11:S105-S120 – ISSN 1533-3159.
- Pattinson, KTS. Opioids and the control of respiration. *British Journal of anaesthesia* 100 (6): 747-58 (2008)
- Moss, J, Rosow CE. Development of peripheral opioid antagonist: new insights into opioid effects. *Mayo Clin Proc.* 2008; 83(10):1116-1130
- Ruan X. Drug-related side effects of long-term intrathecal morphine therapy. *Pain Physician* 2007; 10:357-365 – ISSN 1533-3159
- Consenso Brasileiro de Constipação Intestinal Induzida por Opioides. *Revista Brasileira de Cuidados Paliativos* 2009; 2 (3 - suplemento 1).
- Mercadante S. Opioid rotation for cancer pain: Rationale and Clinical Aspects. *Cancer*. 1999; 86: 1856-66.
- Bruera E, Perera J, Watanabe S, Belzile M, Kuehn N, Hanson J. Opioid Rotation in patients with cancer pain. *Cancer*. 1996; 78: 852-7.
- Indelicato RA, Portenoy RK. Opioid rotation in the management of refractory cancer pain. *J Clin Oncol*. 2002; 20: 348-352.

24. Giublin ML. Tratamento farmacológico. 1º. Consenso nacional de dor oncológica. Sociedade Brasileira do Estudo da Dor. Editora de Projetos Médicos. São Paulo 2002; 51-66
25. Ripamonti C, Groff L, Brunelli C, et al. Switching from morphine to oral methadone in treating cancer pain: what is the equianalgesic dose ratio? *J Clin Oncol*. 1998; 16: 3216-21.
26. Weschules DJ, Bain KT. A systematic review of opioid conversion ratios used with 5metahadone for the treatment of pain. *Pain Medicine*. 2006; 9(5) 595-612.
27. Muller-Busch HC, Lindena G, Tietze K, Woskanjan S. Opioid switch in palliative care, opioid choice by clinical need and opioid availability. *European Journal of Pain*. 2005; 9: 571-9.
28. Benitez-Rosario MA, Feria M, Martin AS, Castilho LPM, Ortega JJM. Opioid switching from transdermal fentanyl to oral methadone in patients with cancer pain. *Cancer*. 2004; 101(12):2866-73.
29. McNicol E, Strassels S, Goudas L, Lau J, Carr D. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, alone or combined with opioids, for cancer pain: a systematic review. *J Clin Oncol*. 2004; 22(10):1975-92.
30. McNicol E, Strassels SA, Goudas L, Lau J, Carr DB. NSAIDs or paracetamol, alone or combined with opioids, for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; 25(1):CD005180.
31. Eisenberg E, Berkey CS, Carr DB, Mosteller F, Chalmers TC. Efficacy and safety of nonsteroidal antiinflammatory drugs for cancer pain: a meta-analysis. *J Clin Oncol*. 1994; 12:2756-65.
32. AMA Drug Evaluations Annual, 1994; 1814-5.
33. Lemonica L. Analgésicos, em: Vane LA - Manual de Fármacos para Anestesia. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Anestesiologia/SBA, 2006; 98-219.
34. Bagatini A, Dias MDL. Anti-inflamatórios, em Vane LA - Manual de Fármacos para Anestesia. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Anestesiologia/SBA, 2006; 75-91.
35. Kong VKF, Irwin MG. Adjuvant analgesics in neuropathic pain. *Eur J Anaesth*. 2009 Feb; 26(2):96-100.
36. Moultry AM, Poon IO. The Use of Antidepressants for Chronic Pain. *US Pharm*. 2009; 34(5):26-34.
37. Chan HN, Fam J, Ng BY. Use of Antidepressants in the Treatment of Chronic Pain. *Ann Acad Med Singap*. 2009; 38(11):974-79.
38. Bajwa ZH, Simopoulos TT, Pal J, et al. Low and Therapeutic Doses of Antidepressants are Associated with Similar Response in the Context of Multimodal Treatment of Pain. *Pain Physic*. 2009 Set; 12(5):893-900.
39. Hawley P. Nontricyclic Antidepressants for Neuropathic Pain. *J Palliative Med*. 2009 Mai; 12(5):476-77.
40. Takahashi H, Shimoyama N. A prospective open-label trial of gabapentin as an adjuvant analgesic with opioids for Japanese patients with neuropathic cancer pain. *Internat J Clin Oncol*. 2010; 15(1):46-51.
41. Goodyear-Smith F, Halliwell J. Anticonvulsants for Neuropathic Pain: Gaps in the Evidence. *Clin J Pain*. 2009 Jul; 25(6):528-36.
42. Lordos EF, Trombert V, Vogt N, et al. Antiepileptic drugs in the treatment of neuropathic pain: drug-to-drug interaction in elderly people. *J Am Geriatr Soc*. 2009 Jan; 57(1):181-2.
43. Leidel S, Aigner M, Ossege M, et al. Antipsychotics for Acute and Chronic Pain in Adults. *J Pain Symptom Manag*. 2010 Abr; 39(4):768-78.
44. Brötz D, Maschke E, Burkard S, et al. Is there a role for benzodiazepines in the management of lumbar disc prolapse with acute sciatica? *Pain*. 2010 Jun; 149(3):470-75.
45. Fairbanks CA, Nguyen HO, Stone L, et al. Clonidine and Dexmedetomidine Produce Antinociceptive Synergy in Mouse Spinal Cord. *Anesthesiology*. 2009 Mar; 110(3):638-47.
46. Lauretti GR, Matsumoto M, Mattos AL, et al. The clinical and laboratorial evaluation of transdermal ketamine, fentanyl, clonidine or their combination in chronic low back pain. *Coluna/Columna*. 2009 Out; 8(4):434-40.
47. Goldberg ME, Torjman MC, Schwartzman RJ, et al. Pharmacodynamic Profiles of Ketamine (R)- and (S)- with 5-Day Inpatient Infusion for the Treatment of Complex Regional Pain Syndrome. *Pain Physic*. 2010 Jul; 13(4):379-87.
48. Borsook D. Ketamine and chronic pain - going the distance. *Pain*. 2009 Out; 145(3):271-2.
49. Buchanan DD, MacIvor F. A role for intravenous lidocaine in severe cancer-related neuropathic pain at the end-of-life. *Support Care Cancer*. 2010 Jul; 18(7):899-901.
50. Thomas J. Parenteral Lidocaine for Neuropathic Pain. *J Palliative Med*. 2009 Lev; 12(2):188-90.
51. Deer T, Ranson M, Kapural L, et al. Guidelines for the proper use of epidural steroid injections for the chronic pain patient. *Techn Reg Anesth and Pain Manag*. 2009 Out; 13(4):288-95.
52. Weinstein E, Arnold RM. Steroids in the Treatment of Bone Pain. *J Palliative Med*. 2010 Jul; 13(7):894-95.
53. Leite FMG, Atallah AN, Dib RPE, et al. Cyclobenzaprime for the treatment of myofascial pain in adults. *Cochrane Pain, Palliative and Supportive Care Group*. 2010; (1).
54. Derry S, Lloyd R, Moore, RA, et al. Topical capsaicin for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Pain, Palliative and Supportive Care Group*. 2009; (4).
55. Tytgat GN. Hyoscine butylbromide: a review of its use in the treatment of abdominal cramping and pain. *Drugs*. 2007; 67(9):1343-57.
56. Aubrun F, Bunge D, Langeron O, Saillant G, Coriat P, Riou B. Postoperative morphine consumption in the elderly patient. *Anesthesiology*. 2003 Jul; 99(1):160-5.
57. Niscola P, Scaramucci L, Romani C, Giovannini M, Maurillo L, del Poeta G, et al. Opioids in pain management of blood-related malignancies. *Ann Hematol*. 2006 Aug; 85(8):489-501.
58. Murray A, Hagen NA. Hydromorphone. *J Pain Symptom Manag*. 2005 May; 29(5 Suppl):S57-66.
59. Grond S, Radbruch L, Lehmann KA. Clinical pharmaco-

- kinetics of transdermal opioids: focus on transdermal fentanyl. *Clin Pharmacokinet.* 2000 Jan; 38(1):59-89.
60. Vadivelu N, Hines RL. Management of chronic pain in the elderly: focus on transdermal buprenorphine. *Clin Interv Aging.* 2008; 3(3):421-30.
 61. Barros GAM, Ferris FD. Analgésicos opioides sistêmicos. In: Neto OA, Costa CMC, Siqueira JTT, Teixeira MJ, editors. *Dor: princípios e prática.* Porto Alegre: Editora Artmed; 2009. p. 1074-83.
 62. Hanks GW, Conno F, Cherny N, Hanna M, Kalso E, McQuay HJ, et al. Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. *Br J Cancer.* 2001 Mar 2; 84(5):587-93.
 63. Gralow I. Cancer pain: an update of pharmacological approaches in pain therapy. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2002 Oct; 15(5):555-61.
 64. Ho KY, Huh BK, White WD, Yeh CC, Miller EJ. Topical amitriptyline versus lidocaine in the treatment of neuropathic pain. *Clin J Pain.* 2008 Jan; 24(1):51-5.
 65. Walsh D, Perin ML, McIver B. Parenteral morphine prescribing patterns among inpatients with pain from advanced cancer: a prospective survey of intravenous and subcutaneous use. *Am J Hosp Palliat Care.* 2006 Oct-Nov; 23(5):353-9.
 66. Mercadante S. Intravenous morphine for management of cancer pain. *Lancet Oncol.* May; 11(5):484-9.
 67. Schug SA, Buerkle H, Moharib M, Cardwell HM. New drugs for neuraxial blockade. *Curr Opin Anaesthesiol.* 1999 Oct; 12(5):551-7.
 68. Moselli NM, Cruto M, Massucco P, Savojardo M, Debernardi F. Long-term continuous subcutaneous infusion of ketoprofen combined with morphine: a safe and effective approach to cancer pain. *Clin J Pain.* May; 26(4):267-74.
 69. Kuo CP, Jao SW, Chen KM, Wong CS, Yeh CC, Sheen MJ, et al. Comparison of the effects of thoracic epidural analgesia and i.v. infusion with lidocaine on cytokine response, postoperative pain and bowel function in patients undergoing colonic surgery. *Br J Anaesth.* 2006 Nov; 97(5):640-6.
 70. Cerda SE, Tong C, Deal DD, Eisenach JC. A physiologic assessment of intrathecal amitriptyline in sheep. *Anesthesiology.* 1997 May; 86(5):1094-103.
 71. Deer TR, Smith HS, Cousins M, Doleys DM, Levy RM, Rathmell JP, et al. Consensus guidelines for the selection and implantation of patients with noncancer pain for intrathecal drug delivery. *Pain Physician.* May-Jun; 13(3):E175-213.
 72. Mercadante S, Intravaia G, Villari P, Ferrera P, Riina S, David F, et al. Intrathecal treatment in cancer patients unresponsive to multiple trials of systemic opioids. *Clin J Pain.* 2007 Nov-Dec; 23(9):793-8.
 73. Belverud S, Mogilner A, Schulder M. Intrathecal pumps. *Neurotherapeutics.* 2008 Jan; 5(1):114-22.
 74. Hassenbusch SJ, Portenoy RK. Current practices in intraspinal therapy—a survey of clinical trends and decision making. *J Pain Symptom Manage.* 2000 Aug; 20(2):S4-11.

5

Tratamento não-farmacológico da dor oncológica

5.1. Bloqueios

5.1.1. Introdução

As terapias intervencionistas podem ser indicadas quando outros tratamentos não promovem a analgesia pretendida ou os efeitos adversos se tornam intoleráveis¹. Nas neuroablativas o sistema nervoso não é preservado, sendo realizadas interrupções das vias nociceptivas seja cirúrgica, química ou térmica. São indicadas nas dores somáticas e viscerais¹.

Nas neuromoduladoras o sistema nervoso é preservado. A neuromodulação é a inibição dinâmica das vias nociceptivas através da administração de opioides e outros fármacos por via espinal e intraventricular, ou através das técnicas de estimulação².

Para a realização de bloqueio ou outro procedimento intervencionista é fundamental a seleção do paciente.

Fatores como localização, tipo de dor, causa, evolução da doença, aspecto emocional e tempo de sobrevivida também são importantes. A seleção do bloqueio apropriado, no momento correto, executado por especialistas experientes são fatores decisivos¹.

5.1.2. Indicações e contraindicações de bloqueio

O bloqueio é indicado quando o alívio é ina-

dequado com medidas analgésicos não invasivas ou os efeitos adversos são intoleráveis e a dor é localizada¹. São contraindicações de bloqueio: infecção e alteração da coagulação.

5.1.3. Tipos de bloqueios

Os bloqueios podem ser classificados em: somáticos ou simpáticos, simples ou contínuos, periféricos ou centrais. Podem ser realizados com anestésicos locais ou agentes neurolíticos (álcool e fenol). O álcool é administrado em concentrações de 50% a 100% e o fenol, de 6%.

5.1.3.1. Somáticos

5.1.3.1.1. Injeção de pontos-gatilho

A injeção de pontos-gatilho é uma técnica muito eficaz para tratamento da síndrome miofascial crônica que frequentemente associa com outra dor³.

5.1.3.1.2. Bloqueio de plexo braquial

O bloqueio pode ser usado para síndrome complexa de dor regional, neuropatia periférica, avulsão de plexo braquial, plexopatia actínica, e tumor em membro superior⁴⁻⁷.

5.1.3.1.3. Bloqueio do gânglio trigêmeo

Indicado na dor do câncer de cabeça e pescoço relacionada a sua área de inervação. Perda

de sensibilidade facial é comum a todos os pacientes e pode ocorrer perda do reflexo córneo-palpebral. Contudo, a dor por desaferentação é uma complicação de difícil controle².

5.1.3.1.4. Bloqueio do nervo intercostal

Indicado nas metástases ósseas localizadas nas costelas. Pode ser efetivo nos tumores da parede torácica^{1,8}.

5.1.3.1.5. Bloqueio interpleural

Indicado para dor visceral torácica e na síndrome pós-toracotomia. As complicações mais comuns são pneumotórax e infecção.

5.1.3.1.6. Outros bloqueios de nervo periférico

Outros bloqueios podem ser indicados para tratamento da dor. As principais complicações de nervo periférico são neurite e dor por desaferentação⁸. Alguns bloqueios e suas respectivas indicações estão relacionados na Tabela 1.

5.1.3.2. Bloqueio simpático

5.1.3.2.1. Bloqueio de plexo esplâncnico celíaco

A neurólise do plexo celíaco é a ablação permanente com álcool ou fenol⁹. Com técnicas, progressivamente mais sofisticadas, promovem maior eficácia analgésica e menor incidência de complicações^{9,10}.

Protótipo do tratamento para a dor oncológica realizado em sessão única, é utilizado nas dores viscerais abdominais não responsivas ao tratamento analgésico sistêmico¹. As indicações mais frequentes são as dores do câncer de pâncreas, estômago, fígado e vias biliares.

É considerado o bloqueio neurolítico mais eficaz. Apresenta excelente controle da dor em 89% dos casos nas duas primeiras semanas e mantém analgesia adequada em 70% a 90% dos pacientes nos primeiros três meses¹⁰.

Os autores de um estudo consideram a neurólise do plexo celíaco com álcool como a primeira linha de tratamento da dor relacionada à

neoplasia pancreática⁹. Entretanto, o risco de paraplegia por provável infarto medular, apesar de raro, limita sua indicação precoce e explica sua maior utilização nos estágios avançados do câncer¹⁰.

As complicações mais comuns são: dor lombar ou abdominal, diarreia e hipotensão postural, sendo as duas últimas transitórias¹⁰. Outras complicações pouco frequentes incluem: neurite, pneumotórax, injeção peridural e subaracnoidea, injeção vascular, punção de vasos e vísceras, hematoma, peritonite e óbito^{2,8-10}.

5.1.3.2.2. Bloqueio simpático lombar

O bloqueio simpático lombar é indicado para dor do câncer de bexiga, útero, ovário, testículo, próstata, cólon transverso, descendente e reto. Outras indicações relacionadas às dores não oncológicas são: síndrome complexa de dor regional, neurite herpética, neuralgia pós-herpética, isquemia de membro inferior, mielopatia, membro fantasma e neurite actínica^{4,6,7,11}.

São contra-indicações para bloqueio simpático lombar: coagulopatia, uso de anticoagulante, infecção, aneurisma aórtico, alteração da artéria espinal e rins em cavalgada.

A complicação mais comum do bloqueio simpático lombar é a dorsalgia. Podem ocorrer também: injeção vascular, peridural ou subaracnoidea, hipotensão arterial, punção de vaso, hematoma, trauma renal ou ureteral, neuralgia genitofemoral ou do plexo lombar, convulsão, parestesia, paraplegia e perfuração de disco vertebral. Ocorre neuralgia grave de L1 (mais de 1sem) com álcool em 26% e com fenol em 7,5%-14%^{2,8}.

5.1.3.2.3. Lidocaína por via venosa

As indicações para lidocaína venosa são: herpes zoster, neuralgia pós-herpética, dor fantasma, lesão medular, lesão de nervo periférico¹²⁻¹⁵.

5.1.3.2.4. Bloqueio de gânglio estrelado

O bloqueio de gânglio estrelado é indicado para dor oncológica em queimação no mem-

bro superior e neuralgia pós-herpética². As complicações mais frequentes são pneumotorax, injeção intravascular, subaracnoidea e lesão de nervo.

5.1.3.2.5. *Bloqueio do plexo hipogástrico com neurolítico*

A via percutânea, descrita por Plancarte, em 1990, é efetiva e segura. Indicada para o tratamento dor pélvica visceral como técnica principal ou adjuvante da terapia por opioides⁹.

Utilizado nas dores refratárias do cólon descendente, reto, útero, bexiga; parece estar associada com mínimos efeitos adversos. O efeito analgésico é limitado nos tumores pélvicos com invasão de estruturas somáticas (parede pélvica) e nervosas (plexo lombossacro). Isto decorre dos múltiplos mecanismos envolvidos na gênese da dor pélvica na patologia avançada^{1,9}.

Suas complicações incluem lesão de nervos sacrais, bexiga e intestino, injeção intravascular, incontinência urinária e fecal, infecção^{2,8}.

5.1.3.2.6. *Bloqueio de gânglio ímpar ou sacroccígeo*

A dor visceral localizada na região perineal é efetivamente tratada com a neurólise do gânglio ímpar. Geralmente está indicado na dor refratária visceral ou mantida pelo simpático em região perineal. Especialmente, utilizado nos portadores de desconforto ou dor retal⁹.

Os relatos de complicações são raros⁹. As principais são perfuração de reto, neurite, lesão de nervo, infecção^{2,8}.

5.1.3.3. *Bloqueio espinal*

A administração de fármacos por via espinal é usada frequentemente para tratamento da dor visceral e somática¹⁶. É indicada quando a dor não pode ser controlada com fármaco sistêmico devido efeito inadequado, ou efeito adverso¹¹. É utilizada principalmente quando a dor está localizada na metade inferior do corpo¹⁰. A seleção do paciente é crucial e a escolha do sis-

tema depende do local e natureza da dor, duração do tratamento, expectativa de sobrevida e relação custo/benefício.

A injeção pode ser feita por via peridural ou subaracnoidea, por cateter externo ou sistema implantado.

São vantagens do cateter peridural: minimamente invasiva, colocação e manuseio fácil, baixo custo, não tem risco de vazamento de líquido cefalorraquidiano e cefaleia, maior número de fármacos pode ser usado por essa via, maior margem de segurança e menos efeitos colaterais. As complicações são: fibrose em volta da ponta do cateter, refluxo da solução, obstrução e deslocamento.

A via subaracnoidea é usada para administração de fármaco durante período longo. São vantagens da via subaracnoidea: uso de dose menor e menor risco de obstrução e migração^{11,17-20}. São desvantagens: efeitos colaterais mais intensos, alto custo, técnica mais invasiva e complexa, reservatório limita o número de medicamentos e pode haver falha ou erro de programação^{11,18,20}. As complicações são: fístula e vazamento de LCR, cefaleia, erosão da pele, obstrução, dobra do cateter, infecção, necessidade de punção da mesma área da pele, e lesão espinal^{19,20}.

Os medicamentos mais utilizados são: anestésicos locais (bupivacaína, ropivacaína), opioides, baclofeno, e clonidina¹. Os efeitos adversos de opioides por via espinal são: náusea, vômito, prurido, constipação, retenção urinária, sedação e depressão respiratória²⁰. Outros efeitos que são descritos são: hipotensão arterial, bradicardia, edema periférico, aumento da sudorese, diminuição de hormônio gonadotrófico, cortisol e hormônio do crescimento e impotência¹⁹.

Os efeitos adversos da clonidina são: sedação, hipotonia, retenção urinária e dificuldade respiratória¹¹.

O bloqueio subaracnoideo ou peridural pode ser realizado com neurolíticos². Os neuro-

Tabela 1 - Bloqueios e Indicações

Bloqueio	Indicações
Gânglio estrelado	Dor cefálica e no membro superior
Gânglio trigêmeo	Neuralgia do trigêmeo
Interpleural	Dor nas vísceras torácicas
Plexo celíaco	Dor nas vísceras do abdômen superior, especialmente câncer pancreático
Simpático lombar	Dor em membro inferior
Plexo hipogástrico	Dor de víscera pélvica
Gânglio ímpar	Dor perineal
Oftálmico	Dor orbitária
Maxilar e mandibular	Dor facial
Glossofaríngeo	Neuralgia do glossofaríngeo
Nervo frênico	Soluços
Intercostal	Metástases em costelas, neurite herpética, síndrome pós-toracotomia
Femoral	Dor em coxa e joelho
Supra-escapular	Dor em ombro
Obturador	Dor coxo-femoral
Ilioinguinal e Ílio-hipogástrico	Dor em região inguinal
Nervo sacral	Dor pélvica e retal
Nervo pudendo	Dor perineal

Líticos mais empregados são álcool e fenol²¹. A indicação de neurolítico por via subaracnoidea é expectativa de sobrevida curta. As vantagens da injeção de neurolítico por via subaracnoidea são: bons resultados, facilidade técnica, necessidade de mínimo equipamento, pouca hospitalização, duração adequada para paciente terminal, fácil repetição, aceitável para debilitado e baixa incidência de complicações. A duração é de 3-4 meses até mais de 1-2 anos. As complicações do fenol são: náusea, vômito, estimulação do SNC e depressão cardiovascular. Com álcool pode ocorrer neurite²².

5.2. Técnicas neurocirúrgicas

5.2.1. Introdução

O tratamento neurocirúrgico tem como objetivo aliviar um quadro doloroso através da eliminação da causa ou aliviando o sintoma. Na neurocirurgia há várias medidas terapêuticas analgésicas.

5.2.2. Métodos ablativos

A interrupção das vias nociceptivas deve ser realizada quando a dor é causada, predominantemente, por excesso de estimulação nóxica. Trata-se de um método ablativo, podendo evoluir, após um período variável para dor neuropática, devendo ser evitados. Os meios que inibem, porém não destroem de maneira definitiva a estrutura neural, foi uma resposta ao anseio de preservar o sistema nervoso e evitar as dores neuropáticas iatrogênicas.

A interrupção neurocirúrgica das vias dolorosas pode ser feita em qualquer nível do sistema nervoso central ou periférico. A operação pode ser realizada a “céu aberto” ou de maneira percutânea^{9,23}.

Os procedimentos percutâneos são mais simples, seguros e precisos, de baixo custo operacional. Necessitam da cooperação do doente durante o tempo parcial ou total de sua realização. Para minimizar o sofrimento durante as operações percutâneas são administrados fármacos que promovem amnésia.

A interrupção das vias pode ser obtida com a lesão química (agentes neurolíticos), térmica (crio-coagulação ou termocoagulação por radiofrequência), isquêmica (compressão mecânica), e actínicas (combinação de estereotaxia e de radioterapia multicolidada)^{2,9}.

5.2.2.1. *Neurotomias*

As mais realizadas para o tratamento das dores do segmento cefálico são as trigeminais. Ainda no segmento craniocervical podem ser realizadas lesões do nervo glossofaríngeo, vago, grande occipital, e dos ramos recorrentes posteriores das raízes cervicais.

5.2.2.2. *Rizotomias e ganglionectomias*

Rizotomias podem ser realizadas em todos os níveis da coluna. Na maioria das vezes as chamadas rizotomias são, na verdade, neurotomias espinais^{23,24}.

Alguns doentes portadores de dores oncológicas podem ser adequadamente tratados pela realização de rizotomias. Uma grande limitação deste método é a área comprometida. Quando as áreas dolorosas são restritas as rizotomias podem ser efetuadas com sucesso. O porte cirúrgico das rizotomias é dependente do número de raízes necessárias para uma analgesia^{23,24}.

A rizotomia dorsal das primeiras quatro raízes cervicais pode ser adjuvante de neurotomia dos nervos cranianos (V, VII, IX e X) para tumores profundos e extensos do segmento cefálico. Para dor oncológica cefálica as rizotomias cervicais podem também ser associadas a outros procedimentos, dentre os quais destacamos a tratotomia trigeminal, a nucleotomia trigeminal, e as reticulotomias²³.

A dor neoplásica cervical baixa e da região torácica alta pode ser tratada com rizotomias cervicais quando restrita, ou o processo invade o plexo braquial²².

Em tumores de Pancoast-Tobias com com-

prometimento do plexo braquial podem ser feitas rizotomias dorsais múltiplas^{23,24}.

Quando há comprometimento da parede torácica, pleura, ou peritônio, podem ser feitas rizotomias dorsais múltiplas²⁴.

As rizotomias bilaterais para controle das dores pélvicas podem ser eficazes e associadas à baixa morbidade nos casos em que a invasão sacra é caudal o suficiente para que as lesões necessárias preservem as raízes responsáveis pelo controle esfinteriano²³.

5.2.2.3. *Tratotomias*

As tratotomias são operações que interrompem vias de nocicepção de áreas extensas. No segmento cefálico a tratotomia trigeminal interrompe o trato descendente do nervo trigêmeo²³.

As cordotomias são tratotomias que interrompem a transmissão de informações nóxicas no trato espinotalâmico lateral²³.

As mielotomias medianas produzem analgesia bilateral, simétrica²³.

Outro procedimento considerado tratotomia é a micromielotomia transversal utilizada para tratamento das dores abdominais (principalmente as viscerais refratárias as simpnectomias químicas).

5.2.2.4. *Nucleotratotomias*

As lesões de grupos neuronais situados no sistema nervoso central são consideradas nucleotomias e comumente incluem tratotomias²³.

A tratotomia de Lissauer e coagulação da substância gelatinosa, também conhecida como lesão da zona de entrada das raízes dorsais (DREZ), são indicadas para dor por desafferentação (herpéticas, actínicas, quimiotóxicas, metabólicas, cirúrgicas)²³.

5.2.2.5. *Procedimentos endocrinológicos*

A neuroadenólise ou hipofisectomia, por agentes químicos, radiofrequência, ou radiação ionizante, é indicada no tratamento da dor óssea difusa decorrente de metástases²³.

5.2.3. Métodos não ablativos

5.2.3.1. Neuroestimulação

A neuroestimulação invasiva do sistema nervoso é indicada para dor neuropática.

5.2.3.1.1. Estimulação do sistema nervoso periférico

A estimulação elétrica dos nervos periféricos com eletrodos implantados promove alívio da dor por tempo prolongado. Não há conclusão definitiva quanto a sua eficácia²⁵⁻²⁷.

5.2.3.1.2. Estimulação da medula espinal

A estimulação elétrica da medula espinal é a técnica de escolha para tratamento quando há área restrita de desafferentação. Usada para síndrome pós-laminectomia, síndrome de dor complexa regional tipo II, lesão de nervo periférico, neuralgia pós-herpética, dor do membro fantasma e lesão parcial da medula espinal^{25,28-29}.

5.2.3.1.3. Estimulação elétrica do encéfalo

A estimulação de encéfalo pode ser útil para o tratamento da dor oncológica. Aproximadamente 20% dos doentes apresentam complicações, porém em apenas 4% são permanentes^{25,26,29}.

5.2.3.1.4. Estimulação cortical

A estimulação cortical proporciona melhora de dor neuropática²⁶.

5.2.3.2. Sistemas implantáveis para liberação de fármacos analgésicos no sistema nervoso central

Os sistemas implantáveis são usados para liberação de fármacos analgésicos (em geral opioides) no sistema nervoso central (intraventricular, cisternal e subaracnoideo lombar). O uso é consagrado no alívio da dor oncológica e ainda controverso no da não oncológica¹⁷⁻¹⁹.

5.2.4. Métodos recentes

5.2.4.1. Radiofrequência pulsátil

Nesta modalidade a aplicação pulsada evita o efeito neurolítico térmico e seleciona o modulatório decorrente da aplicação do campo magnético. Seu uso está relacionado com baixos índices de complicações, no entanto, com analgesia mais efêmera que os métodos ablativos²⁹.

5.3. Intervenções psicológicas

5.3.1. Contexto do adoecimento

A escolha de intervenções psicológicas de doentes com dores oncológicas deve levar em consideração alguns aspectos³⁰:

5.3.1.1. Grau de conhecimento (científico, sócio-cultural ou leigo) do doente ou familiar sobre o câncer e o quadro de dor

- *Científico*: identificar dúvidas e promover esclarecimentos e avaliar expectativas de melhora clínica ou psicológica.
- *Sociocultural*: investigar valores, crenças e suporte religioso com foco na identificação de estigmas ou preconceitos associados a palavra câncer ou a iminência de morte (visão do câncer como sentença de morte).
- *Leigo*: repertório de experiências pessoais e de próximos com ênfase em medos: da morte, do morrer com dor ou com intenso sofrimento ou de transfigurações físicas.

5.3.1.2. Etapas do processo de adoecimento, segundo sua caracterização e evolução

- *Caracterização*: início (agudo, gradual), curso (progressivo, constante e episódico), consequências (encurtam ou não a vida), grau de incapacitação (cognitiva, funcional etc.).
- *Evolução*: crise (início do plano de tratamento, checar grau de adesão e reação de ajustamento), crônica (etapa de convívio, elaboração de perdas e identificar se os recursos

de enfrentamento são ativos ou passivos) e terminal (identificar quadros de confusão mental, fase de resolução de perdas e despedidas, morte e luto).

5.3.1.3. *Impacto na vida do doente e de seus familiares:*

- Na vida do doente: identificar estrutura e dinâmica psicológica (traços de personalidade e investigar presença de desordens psiquiátricas); localizar momento do ciclo de vida (infância, adolescência, vida adulta ou terceira idade); reconhecer as reações emocionais (negação, raiva, barganha, depressão e aceitação); verificar o humor (ansioso, depressivo ou misto); avaliar os recursos de enfrentamento cognitivos e comportamentais (passivos ou ativos, funcionais ou disfuncionais); identificar a presença de elementos estressores no cotidiano e sua interferência na qualidade de vida; dimensionar o medo da morte (fantasias e percepções associadas a dor ou ao diagnóstico de câncer).
- Na vida familiar: checar a presença de suporte social, religioso e financeiro; conhecer a estrutura e dinâmica familiar (ênfase no papel que o doente desempenha na família) e identificar a reação familiar perante o doente e seu adoecimento (apoio, superproteção, indiferença, abandono, rejeição ou crítica).

5.3.2. *Tipos de intervenções*

Considerando-se os aspectos acima mencionados o trabalho psicoterápico pode ser de longo prazo ou psicoterapia breve e podem ocorrer em grupo ou individualmente. Além disso, propostas de trabalhos psicoeducativos também tem tido bons resultados³¹.

5.3.2.1. *Psicoterapia breve*

No tratamento de pacientes com câncer e dor o trabalho psicoterápico breve tem sido in-

dicado como o mais produtivo pela literatura da área. Ele consiste no processo terapêutico de objetivos determinados, ou seja, aborda certas áreas de conflito previamente limitadas em um foco. Além disso, caracteriza-se por se desenvolver em um tempo limitado de duração, que costuma ser fixado ao início do processo. O terapeuta utiliza-se da relação empática e enfatiza o “atual”, sem deixar de se preocupar com os conflitos internos que tenham interligação com os do momento, têm o objetivo de restabelecer o equilíbrio psíquico³².

O foco do tratamento centra-se no ajustamento e adaptação a situação de adoecimento (ou dor) e investimento em qualidade de vida. São priorizados temas emergenciais que envolvem a ameaça ou perda do projeto de vida, assim como angustias circunstanciais (convívio com a dor, evolução do tratamento e o grau de confiança e de clareza na comunicação entre os profissionais de saúde e o doente assistido)³². As intervenções são pontuais, preocupadas com a mobilização de afeto, fornecimento de apoio e busca de resoluções e podem se centrar no:

- *Suporte emocional* - em momentos de fragilidade emocional ou instabilidade de humor procura-se promover a descarga e a elaboração de emoções e de sentimentos, assim como o fortalecimento de recursos de enfrentamento.
- *Suporte cognitivo* - tem como foco minimizar angustias, fantasias ou crenças distorcidas sobre a dor, doença ou algum procedimento ou conduta terapêutica a ser adotada.
- *Suportes emocional e cognitivo* - situações que precisam privilegiar tanto aspectos emocionais quanto cognitivos.

A proposta de trabalho nos moldes da psicoterapia breve pode ser utilizada por diferentes linhas teóricas da Psicologia e muitos recursos terapêuticos têm sido utilizados independentemente da abordagem adotada. Segue alguns em destaque:

- *Hipnoterapia*: é o processo pelo qual o profissional auxilia o doente a utilizar suas próprias associações mentais, memórias e potenciais de vida para alcançar objetivos terapêuticos pessoais, no caso desfocar a atenção da dor e favorecer a diminuição da intensidade percebida. O estado hipnótico pode ser entendido como desde uma leve dissociação, um momento de distração, até o mais profundo sono hipnótico^{33,34}.
- *Técnicas de relaxamento*: métodos de *intervenções psicológicas* que podem ser utilizados no tratamento de diversos tipos de problemas e que tem por finalidade auxiliar o doente a atingir estado de relaxamento físico (*relaxamento muscular* e redução da estimulação do *sistema nervoso simpático*) e mental (tranquilidade, diminuição da ansiedade ou elevação da autoestima). Estes trabalhos costumam aumentar o grau de adesão dos doentes ao tratamento uma vez que propiciam a sensação de bem estar. Dentre diversas técnicas, destacam-se:
 - *Treinamento autólogo de Schultz*: é uma técnica de *relaxamento* baseada na auto-sugestão, tornando-se parte essencial no tratamento de *estresse* e de outros transtornos psicossomáticos. O termo “autólogo” é derivado das palavras gregas “autos” (si mesmo) e “genos” (gerar) e refere-se ao fato de o relaxamento não ser induzido, mas gerado pelo próprio praticante³⁵.
 - *Relaxamento progressivo de Jacobson*: é uma técnica de relaxamento muscular gradual, apoiada em dois aspectos dos comportamentos tônicos: hipertensão neuromuscular (estado caracterizado por hiperexcitação e hiperirritação) e hipotensão neuromuscular (estado caracterizado por calma e relaxamento). Esse tipo de relaxamento tem o objetivo de desenvolver a autopercepção à tensão muscular³⁵.
 - *Treinamento em biofeedback*: trata-se de uma técnica de treinamento na qual o indi-

víduo aprende a melhorar sua condição de saúde ao identificar sinais de seu próprio corpo. Picos de sinais elétricos, como os musculares e térmicos, são “traduzidos para imagens e/ou sons em um programa de computador e toda vez que um “gatilho”, como a tensão muscular, é “ativado” o doente pode controlá-lo. Essa estratégia propicia a melhora da aprendizagem por associação, entre sensações e tensões, promovendo o desenvolvimento de um novo hábito, mais saudável. Pesquisas evidenciam que o padrão de resposta mantém-se, mesmo sem a ativação do “gatilho” ativador que podem ser disparados, por exemplo, pela ansiedade, dor ou hipertensão arterial. O tratamento envolve uma série de sessões regulares no período de poucas semanas. Em alguns casos de 10 a 15 sessões podendo atingir de 40 a 50 sessões para reabilitação de situações mais complexas. A aprendizagem obtida pelo processo involuntário tem tido eficácia e efetividade tanto para os sistemas de saúde, como para os serviços assistências e, principalmente, para os doentes³⁶.

- *Musicoterapia*: a musicoterapia é a utilização controlada do som e da música em processo que possibilita a ampliação da comunicação, da expressão dos sentimentos e dos afetos e das experiências vivenciais do indivíduo. Ela atende o ser humano com dificuldades em diversas áreas como distúrbios de comportamento, de aprendizagem, desordens psiquiátricas, estresse, geriatria, bloqueios emocionais, busca de autoconhecimento, proporcionando maior integração e melhoria na qualidade de vida. Sabe-se que a música interfere com mecanismos cerebrais, estimulando determinados circuitos da massa cinzenta, podendo funcionar assim como uma terapia. No tratamento da dor costuma ser utilizada em situações de dores crônicas no sentido de distrair do desconforto, promover descarga de tensão cor-

poral ou ampliar a tolerância a dor ao oferecer estímulo que provoca a sensação de bem estar e prazer. O objetivo do tratamento é centrado no cliente com o intuito de terapia ou de reabilitação. Para isso o profissional utiliza o som, a música e o movimento para produzir os efeitos terapêuticos que permitirão iniciar um processo de recuperação do cliente³⁷.

- **Calatonia:** técnica de relaxamento profundo que leva à adequação do tônus, denominada recondicionamento fisiopsíquico, dividida em três níveis: físico, emocional e mental. Baseia-se na sensibilidade tátil, através da aplicação de estímulos suaves, em áreas do corpo onde se verifica especial concentração de receptores nervosos. A aplicação do método calatônico em sua modalidade básica (calatonia) consiste na realização de uma sequência de nove toques suaves e monótonos, os quais são aplicados sobre a pele, nas extremidades do corpo. Pode-se escolher entre a área dos pés e calcanhares e a área das mãos e pulsos, segundo critérios terapêuticos. Preferencialmente, realiza-se a calatonia sobre as extremidades distais, de acordo com as normas descritas por Sándor (autor da técnica). No estado de adoecer a pessoa está sujeita a experimentar sensações desagradáveis e estímulos desconfortáveis em seu corpo que são intensificados pelos procedimentos e intervenções necessárias para o seu tratamento. Com a aplicação dessa técnica o paciente pode tomar conhecimento dessas sensações, buscando caminhos para o conforto físico e psíquico dentro de suas possibilidades internas, procurando formas de bem estar e de enfrentamento da doença³⁸.

5.3.2.2. Psicoterapia de longo prazo

A psicoterapia de longo prazo apresenta como propósito ajudar o doente a ampliar seu auto-conhecimento e auxiliá-lo a lidar com con-

flito emocionais pré-existentes, ou seja que não foram gerados após a eclosão do quadro de dor ou do aparecimento do câncer³⁹

As abordagens psicodinâmicas (Psicanálise, Psicodinâmica, Psicodrama, Psicologia Analítica, entre outras) destacam-se e são baseadas em certas hipóteses, ou seja, aquilo que as pessoas dizem e fazem possui um significado, ainda que possa ser externo à percepção consciente; existem padrões para o comportamento das pessoas e esses padrões repetitivos podem ser discernidos a partir da narrativa de vida do indivíduo, além de observados na relação terapêutica; ainda que esses comportamentos se tornem fixos, podem-se alterar por meio do insight e do entendimento. Essas abordagens utilizam diferentes tipos de intervenções ou técnicas e com distintos focos⁴⁰:

1. No afeto e na expressão das emoções;
2. Na exploração das tentativas do doente de evitar tópicos ou engajar-se em atividades que prejudiquem o progresso da terapia (evitação, resistência);
3. Na identificação dos padrões das ações, pensamentos, sentimentos, experiências e relações do doente;
4. Na ênfase em relações passadas;
5. Nas experiências interpessoais;
6. Na relação terapêutica; e
7. Na exploração dos desejos, fantasias e sonhos.

5.3.2.3. Programa psicoeducativo

Outra modalidade de tratamento que tem sido muito utilizada na área da saúde é a proposta de trabalho psicoeducativo. Estes programas são desenvolvidos por equipes multi ou interdisciplinares para grupos de doentes e costumam ter psicólogos como coordenadores. O trabalho tem como foco fornecer informações que possam ajudar os doentes na adesão e efetividade do tratamento proposto. Constitui-se de aulas informativas e vivências que trabalham a motivação em um clima de descontração e

informalidade que favorecem a assimilação das orientações dadas. Procura-se contribuir para que os doentes re-signifiquem suas experiências de sofrimento, utilizando-se de estratégias de enfrentamento (cognitivas e comportamentais) que mantenham sob controle o processo de adoecimento (dor). O trabalho é realizado em grupos fechados e o número de sessões pode variar de 6 a 12 encontros, de acordo com o propósito e a sintonia dos grupos. Apresenta conteúdo programático em consonância com a necessidade dos participantes e são estabelecidos indicadores de êxito para posterior avaliação e seguimento^{32,41}.

5.4. Intervenções de medicina de reabilitação

5.4.1. Introdução

A reabilitação dos doentes com câncer tem como objetivo melhorar a dor, a capacidade funcional e a qualidade de vida destes indivíduos. A equipe de reabilitação é constituída por médico, fisioterapeuta, terapeuta ocupacional, psicólogo, enfermeiro, nutricionista, cirurgião dentista, fonoaudióloga, assistente social e profissional de educação física. A equipe atua de forma interdisciplinar, com o objetivo de realizar um atendimento abrangente dos doentes com câncer e atuar em diversos fatores que interferem na dinâmica da dor, além de proporcionar as mudanças dinâmicas necessárias no programa de reabilitação, de acordo com a evolução do doente ao longo do tratamento.

Os procedimentos de reabilitação podem auxiliar no controle de dor e facilitar a tolerância aos procedimentos diagnósticos e terapêuticos realizados nos doentes com câncer. Proporciona maior bem estar, melhora funcional e qualidade de vida. O enfoque terapêutico de reabilitação engloba meios físicos, métodos de dessensibilização, cinesioterapia, terapia manual, acupuntura, laserterapia, entre outros.

Os métodos de reabilitação podem diminuir

a dor, mas são muitas vezes negligenciados no manejo da dor em doentes com câncer⁴². Podem ser úteis como tratamentos coadjuvantes nas dores de leve a moderada intensidade. A escolha da técnica é empírica e individual; diferentes modalidades podem ser utilizadas até que sejam encontradas as mais eficazes e interessantes do ponto de vista de facilidade de execução, relação custo e benefício, dependendo das etiologias da dor⁴². Quando bem escolhidos e realizados, não costuma haver lesões ou complicações.

5.4.2. Cinesioterapia

Os exercícios podem auxiliar na redução do edema e da inflamação, melhoram as condições circulatórias, aceleram o processo cicatricial e o relaxamento muscular, reduzem a dor e a incapacidade funcional. O programa de atividade física visa a melhora da função, força e trefismo muscular, a melhora da propriocepção, ao relaxamento da musculatura, à elaboração dos engramas motores, à restauração da flexibilidade articular e à prevenção da síndrome do desuso ou do imobilismo^{43,44}. Podem também ser eficazes na redução da dor e fadiga⁴⁴, embora mais difíceis de serem realizados em doentes com câncer avançado. Estudos mostram que os exercícios realizados na população com câncer têm proporcionado ganhos na capacidade funcional, diminuição da fadiga e benefícios em outros parâmetros analisados⁴⁵. Apesar das limitações metodológicas dos estudos disponíveis e da necessidade de haver mais ensaios clínicos de boa qualidade, as evidências indicam que os exercícios trazem benefícios fisiológicos e psicológicos durante o período de tratamento⁴⁶.

O exercício moderado é benéfico para pessoas com câncer. A atividade física é incentivada para evitar perdas da massa muscular e óssea, como também melhora capacidade cardiorrespiratória⁴⁵. Alguns estudos sugerem que os exercícios promovem neurogênese, aumento do volume cerebral e melhora da função cognitiva,

como também a neuroplasticidade. No entanto, os mecanismos precisos dessas modificações ainda não estão totalmente esclarecidos⁴⁷. As atividades físicas são métodos baratos e de fácil execução e parecem exercer papel importante para prevenir e restaurar a função cognitiva e o bom funcionamento do cérebro⁴⁸.

5.4.3. Hidroterapia

A Hidroterapia é a utilização dos efeitos físicos, fisiológicos e cinesiológicos, advindos da imersão do corpo, ou parte deste, em meio aquático, como recurso auxiliar na reeducação funcional neuromotora, musculoesquelética ou cardiorespiratória e visa cura, manutenção ou ainda prevenção de uma alteração funcional orgânica⁴⁹. Quando comparada com exercícios no solo, a hidroterapia parece ter discreta superioridade quanto ao alívio de dor, porém, o pequeno número de estudos de boa qualidade e a inconsistência de resultados não permitiram conclusões mais definitivas⁵⁰.

5.4.4. Terapia manual

5.4.4.1. Massoterapia

A massagem é uma terapia bastante popular utilizada em doentes com dor com câncer. Na revisão sistemática com quatorze estudos randomizados quanto ao uso de massagem no tratamento sintomático de dor no câncer^{51,52}, observou-se que a massagem pode aliviar vários sintomas como fadiga, dor, náusea e ansiedade, a curto prazo, como também melhora qualidade de relaxamento, sono e resposta imunológica dos doentes. No entanto, há necessidade de estudos de boa qualidade para haver conclusões mais definitivas^{51,52}.

5.4.4.2. Manipulação vertebral e quiropraxia

Contra indica-se uso de manipulação vertebral e quiropraxia em doentes com câncer, por receio de provocar fraturas patológicas. Como há poucos trabalhos que utilizam manipulação

e quiropraxia no tratamento de dor em doentes com câncer, não é possível concluir se é seguro utilizar essas modalidades neste grupo de doentes^{53,54}.

5.4.5. Termoterapia

5.4.5.1. Termoterapia por subtração

O uso de diversas formas de frio como gelo, gel químico maleável e spray congelante reduz a dor por diminuir condução nervosa, espasmo muscular, inflamação e edema^{42,51,55}. O mecanismo de ação é uma vasoconstricção inicial, seguida de vasodilatação reflexa. Apesar do uso frequente, não existem estudos controlados da analgesia induzida pelo frio para dor em doentes com câncer. O frio pode ser usado para tratamento da dor do câncer quando o calor não consegue reduzir o espasmo muscular, em condições inflamatórias agudas, diminuição de hiperexcitabilidade dos neuromas e dos pontos-gatilho miofasciais. É importante ressaltar que o frio deve ser evitado em tecidos com alterações vasculares, déficit de sensibilidade, recém-irradiados, irritação ou lesões cutâneas^{56,57}.

5.4.5.2. Termoterapia por adição

Vários métodos de calor foram aplicados para controle da dor e são muito populares entre os doentes com dor do câncer^{43,44}. O calor é analgésico por aumentar fluxo sanguíneo, diminuir a rigidez articular, auxiliar o relaxamento⁴². Aquecimento superficial com compressas quentes, almofadas, bolsas de gel ou de água quente e banhos de imersão melhora o fluxo sanguíneo cutâneo e relaxa fáscias, músculos e ligamentos com penetração de até 0,5 cm de superfície. O calor deve ser evitado em tecidos com alterações vasculares, déficit de sensibilidade, recém-irradiados e irritação ou lesões cutâneas^{56,57}.

Deve-se ter cautela com o uso de termoterapia profunda na região do processo tumoral, por possível risco de disseminação da doença oncológica ou metastática⁵⁷. O calor profundo

(diatermia) atinge até 3 cm de profundidade, por conversão de energia eletromagnética ou acústica em calor⁵⁷. Cuidados devem ser tomados para evitar queimaduras e para evitar o aquecimento de pele que foi irradiada⁵⁶.

5.4.5.3. Eletroterapia

A estimulação elétrica nervosa transcutânea (EENT ou TENS) e técnicas de estimulação elétrica de nervos periféricos parecem ser eficazes para alívio de dor⁵⁸. Estudos não controlados sugerem que, embora a TENS possa ser eficaz no controle de dor, a duração da eficácia pode ser limitada⁵⁹. Há relatos de seu uso em dor do membro fantasma e síndromes de dor pós-toracotomia^{59,60}. Entretanto, não há suficientes estudos de boa qualidade para determinar a real eficácia e qual a duração de analgesia quanto ao uso de TENS no tratamento da dor relacionada ao câncer⁶⁰.

5.4.5.4. Laserterapia

Laserterapia tem sido utilizada para tratamento das mucosites e linfedema em doentes com câncer. Doentes com linfedema crônico que receberam adicionalmente laserterapia de baixa frequência q23321 em conjunto com tratamento padrão do linfedema tiveram mais benefícios que incluem redução da circunferência do membro e da dor, aumento da amplitude de movimento e da mobilidade da cicatriz⁶¹. Em doentes com linfedema pós-mastectomia, o uso de laser foi eficaz em reduzir edema, melhorar mobilidade do membro e de força de preensão manual em aproximadamente 93% dos doentes⁶².

5.4.5.5. Acupuntura

A acupuntura atua no controle de dor através de múltiplos mecanismos, como ativação de sistemas modulatórios de dor, ao atuar sobre sistemas de opioides, serotoninérgico e noradrenérgico^{63,64}. Nas dores músculo-esqueléticas, as evidências sobre a eficácia clínica da acupun-

tura no controle de dor ainda são conflitantes, por causa de diferentes metodologias, técnicas, tempo de acompanhamento e de avaliação de resultados utilizados. Estudos de boa qualidade demonstraram efetividade de acupuntura no controle de dor em curto prazo, quando comparado com não tratamento ou placebo e resultados similares quando comparados com acupuntura sham e outros tratamentos ativos. Enquanto alguns estudos sugerem que a acupuntura pode reduzir dor^{65,66}, uma revisão sistemática concluiu que o valor de acupuntura no alívio de dor em doentes com câncer não foi estabelecido^{67,68}.

Uma revisão sistemática⁶⁹ avaliou a eficácia de estimulação de pontos de acupuntura no manejo de eventos adversos em doentes com câncer de mama. As modalidades de estimulação utilizadas foram: acupuntura tradicional, eletroacupuntura e dispositivo magnético em pontos de acupuntura. Observou-se benefício na diminuição de náusea e vômitos induzidos por quimioterapia, principalmente na fase aguda. Quanto a atuação em outros efeitos como síndrome vasomotora, linfedema e dor pós-operatória, não houve conclusão devido a baixa qualidade dos ensaios clínicos. Praticamente não houve relatos de efeitos adversos. Há necessidade de mais ensaios clínicos com melhores desenhos metodológicos para se avaliar a efetividade de acupuntura em dor do doente com câncer.

Outra revisão sistemática⁶⁸ sobre a eficácia da acupuntura no tratamento da dor oncológica, num estudo de boa qualidade em que se utilizou acupuntura auricular, comparada ao uso de placebo, houve melhora significativa de dor. Outros seis ensaios clínicos foram de baixa qualidade e não se observou efetividade da acupuntura, quando comparada com o placebo. Os autores concluíram haver necessidade de mais estudos controlados randomizados de boa qualidade quanto ao uso de acupuntura no tratamento de dor em doentes com câncer.

Conclusões

A dor e as incapacidades relacionadas à neoplasia e/ou seu tratamento podem gerar grande prejuízo funcional, como redução das atividades e síndrome do imobilismo, com comprometimentos físicos, psicossociais, profissionais, de lazer e de qualidade de vida⁷⁰. Estímulos para manter ou melhorar a independência e a capacidade funcional nas atividades diárias, em conjunto com exercícios, uso de órteses, cuidados com úlceras de pressão e adoção de posturas e posicionamento adequado podem ser extremamente úteis para melhora física, psíquica e social dos indivíduos com dor e câncer⁷¹.

Referências bibliográficas

1. Fitzgibbon D. Interventional procedures for câncer pain management: selecting the right procedure at the right time. *Support Oncol* 2010; 8:60-61.
2. Erdine S. Neurolytic blocks: whom, how, why. *Agri*, 2009; 21(4):133-40.
3. Rachlin ES. History and physical examination for myofascial pain syndrome. In: Rachlin ES, Rachilin IS. *Myofascial pain and fibromyalgia*. 2ª ed St Louis, USA Mosby 2002; p. 217-30.
4. Raj PP, Rauck RL, Racz GB. Autonomic nerve blocks. In: Raj PP. *Pain Medicine- A Comprehensive Review*. Mosby St Louis USA 1996; p.227-56.
5. Katz JA, Phero JC, McDonald JS, Green DB. Herpes zoster management. *Anesth Prog*. 1989; 36(2):35-40.
6. Mendez-Tellez PA, Lema MJ. Chronic pain after trauma: complex regional pain syndrome and phantom limb pain syndrome. In: Rosenberg AD, Grande CM, Bernstein RL. *Pain management and regional anesthesia in trauma*. WB Saunders Company Ltd; London, 2000; p369-402.
7. Tangören G, Parris WCV. Illustrations of common nerve blocks. In Parris WCV. *Cancer pain management. Principles and Practice*. Butterworth-Heinemann, Newton, MA. 1997; p.145-155.
8. Daniel B. Carr et al. Invasive procedures for cancer pain. In: *Pain. Clinical Updates* 1998; VI(1).
9. Oliveira Jr. JO, Posso IP, Serrano SC, Minson FP, Freire GMG, Ashmawi HÁ & Campos AW. Bloqueios Neurolíticos. In: Alves Neto O, Costa CMC, Siqueira JTT et cols (eds) 109:1272-1288, 2009.
10. Myers J, Shetty N. Going beyond efficacy: strategies for cancer pain management. *Curr Oncol*. 2008 January; 15(Supplement 1): S41-S49.
11. Cousins MJ, Walker SM. Neural blockade and pain management. In *Pain. An Updated Review: Refresher Course Syllabus*, IASP Press, Seattle; 1999; p.281-95.
12. Fields HL, Rowbotham MC, Devor M. Excitability blockers. In Dickenson A, Besson J-M. *The Pharmacology of pain*, Library of Congress, Germany, 1997; p. 93-116.
13. Attal N, Rouaud J, Brasseur L, Chauvin M, Bouhassira D. Systemic lidocaine in pain due to nerve injury and predictors of response. *Neurology* 2004; 62(2):218-25.
14. Baron R, Binder A, Ludwig J, Schattschneider J, Wasner GL. Diagnostic Tools and Evidence-Based Treatment of Complex Regional Pain Syndrome. In *Pain- An Update Review: Refresher Course Syllabus*. IASP 2005; 293-306.
15. Finnerup NB, Sorensen FB, Johannesen IL, Terkelsen AJ, Juhl GI, Kristensen AD, Sindrup SH, Bach FW, Jensen TS. Intravenous lidocaine relieves spinal cord injury pain. *Anesthesiology* 2005; 102(5): 1023-1030.
16. Miguel R. Interventional treatment of cancer pain: the fourth step in the world health organization analgesic ladder? *Cancer Control* 2000; 7(2):149-156.
17. Tamargo RJ, Brem H. Drug delivery to the central nervous system: a review. *Neurosurgery Quartely* 1992; 2(3):259-79. New York Raven Press Limited.
18. Oliveira Jr. JO. Dor oncológica nos dias atuais. In: *Arquivos do Nono Simbidor 2009* 54-58. Office Editora e Publicidade Ltda. São Paulo, Brasil.
19. Molloy AR. Long-term spinal drug administration. In: *Pain. An Updated Review: Refresher Course Syllabus*, IASP Press, Seattle; 2005; p.391-99.
20. Rauck RL. Clinical applications of spinal analgesia in acute pain. In: *Pain. An Updated Review: Refresher Course Syllabus*, IASP Press, Seattle; 2005 p.381-89.
21. Heavner JE. Neurolytic agents. In Raj PP. *Pain Medicine- A Comprehensive Review*. Mosby St Louis USA 1996; p.285-7.
22. Jain S. The role of neurolytic procedures. In: Parris WCV. *Cancer pain management. Principles and Practice*. Butterworth-Heinemann, Newton, MA. 1997; p. 231-43.
23. Oliveira Jr JO, Lima CHH, Serrano SC e Simões EC: A dor no doente com câncer. In: Kowalski LP, Anelli, Salvajolli, Lopes LF, editors. *Manual de condutas diagnósticas e terapêuticas em oncologia*. pp 129-147, 2002.
24. Oliveira Jr. JO. Rizotomias espinhais In: Teixeira MJ, Braun Filho JL, Marquez JO, Yeng LT (Eds) *Dor: contexto interdisciplinar*. 14:791-6; 2003.
25. Oliveira Jr. JO - Neuroestimulação para controle da dor. In: Nitrini R editor: *Condutas em neurologia 1991 - Clínica Neurológica HC/FMUSP*, pp161-166, 1991.
26. Rosenquist RW, Benzon HT, Connis RT, Leon-Casasola OA, Glass DD, Korevaar WC, Mekhail NA, et al. Practice Guidelines for Chronic Pain Management: An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Chronic Pain Management and the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine. *Anesthesiology* 112:810-833; 2010.
27. Boswell MV, Trescot AM, Datta S, Schultz DM, Hansen HC, Abdi S, Sehgal N, Shah RV, Singh V, Benyamin RM,

- Patel VB, Buenaventura RM, Colson JD, Corder HJ, Epter RS, Jasper JF, Dunbar EE, Atluri SL, Bowman RC, Deer TR, Swicegood JR, Staats PS, Smith HS, Burton AW, Kloth DS, Giordano J, Manchikanti L. Interventional techniques: evidence-based practice guidelines in the management of chronic spinal pain from American Society of Interventional Pain Physicians *Pain Physician*. 2007; 10:7-111.
28. Taylor RS, Van Buyten JB, Buchser E. Spinal Cord Stimulation for Chronic Back and Leg Pain and Failed Back Surgery Syndrome: A Systematic Review and Analysis of Prognostic Factors. *Spine* 30:152-160; 2005.
29. Menno E. Sluijter & Maarten van Kleef Pulsed Radiofrequency In Pain Medicine Volume 8, Issue 4, 388-389; 2007
30. Helman, C.G. Cultura, Saúde e Doença. (4ª edição). Porto Alegre: Artmed, 2003.
31. Loduca A, Portnoi A, Carvalho MM. O Papel do Psicólogo na Clínica de Dor. In: Castro AB. A Clínica de Dor: Organização, funcionamento e bases científicas. Curitiba: Editora Maio, 2003; 297-312.
32. Loduca A, Samuelian C. Avaliação psicológica: do convívio com dores crônicas à adesão ao tratamento na clínica de dor. In: Neto, O.A., et al. Dor: princípios e prática. Porto Alegre: Artmed, 2009. p.382-397.
33. Erickson MH. Healing in Hypnosis. Vol.I. New York: Irvington Publishers, Inc. 1983.
34. Carvalho MMMJ. Dor: um estudo Multidisciplinar. São Paulo: Editora Summus. 1999.
35. Jacobson, E. Progressive relaxation. Chicago: University of Chicago Press. 1939.
36. Perissinotti, DMN. Estudo sobre a efetividade da técnica de biofeedback em grupo de doentes com migrânea crônica Biofeedback. Tese de doutorado. FMUSP. 2007.
37. Leão ER, Silva MJP. Música e dor crônica musculoesquelética: o potencial evocativo de imagens mentais. *Rev Latino-am Enfermagem* 2004 março-abril; 12(2):235-41
38. Sandor P e outros. Técnicas de Relaxamento. São Paulo: Ed Vetor 4ª edição 1982.
39. Scarpato, A. Uma Introdução à Psicoterapia. <www.psicoterapia.psc.br/scarpatop/psicoter.html> Acessado em: 18/9/2010.
40. Blagys MD, Hilsenroth MJ. Distinctive features of short-term psychodynamic-interpersonal psychotherapy: a review of the comparative psychotherapy literature. *Clin Psychol Sci Pract*. 7(2):167-88; 2000.
41. Loduca A. O tratamento da dor crônica na minha biografia: Um estudo sobre a compreensão psicológica da adesão ao tratamento da clínica de dor. Tese (Doutorado). Pontifícia Universidade Católica de São Paulo. 2007.
42. Rhiner M, Ferrell BR, Ferrell BA, Grant MM. A structured nondrug intervention program for cancer pain. *Cancer Pract*. 1993; 1:137.
43. Loscalzo M. Psychological approaches to the management of pain in patients with advanced cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*. 10:139; 1996.
44. Barbour LA, McGuire DB, Kirchoff KT. Nonanalgesic methods of pain control used by cancer outpatients. *Oncol Nurs Forum*. 1986; 13:56.
45. Winningham ML. Strategies for managing cancer-related fatigue syndrome. *Cancer*. 2001; 92[Suppl]:988-997.
46. Spence RR, Heesch KC, Brown WJ. Exercise and cancer rehabilitation: a systematic review. *Cancer Treat Rev*. 36(2):185-94; 2010.
47. Marks BL, Katz LM, Smith JK. Exercise and the aging mind: buffing the baby boomer's body and brain. *Phys Sportsmed*. 2009 Apr; 37(1):119-25.
48. Kramer AF, Erickson KI. Capitalizing on cortical plasticity: influence of physical activity on cognition and brain function. *Trends Cogn Sci*. 2007 Aug; 11(8):342-8.
49. Caromano FA, Cunha MG, Pardo MS, Silva, JM. Ensino de hidroterapia na graduação – estabelecendo objetivos. *Revista Fisioterapia Brasil, Rio de Janeiro*. 2002 Jul/Ago; 3(4):237-241.
50. Hall J, Swinkels A, Briddon J, McCabe CS. Does aquatic exercise relieve pain in adults with neurologic or musculoskeletal disease? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Phys Med Rehabil*. 2008 May; 89(5):873-83.
51. Ernst E. Support Care Cancer. Massage therapy for cancer palliation and supportive care: a systematic review of randomised clinical trials. 17(4):333-7; 2009.
52. Wilkinson S et al. Massage for symptom relief in patients with cancer: systematic review. 2008, 63(5):430-9.
53. Schneider J, Gilford S. The chiropractor's role in pain management for oncology patients. *J Manipulative Physiol Ther*. 2001 Jan; 24(1):52-7.
54. Evans RC, Rosner AL. Alternatives in cancer pain treatment: the application of chiropractic care. *Semin Oncol Nurs*. 2005 Aug; 21(3):184-9.
55. Michlovits, S. Thermal Agents in Rehabilitation. F.A. Davis, Philadelphia 1986.
56. No. 94-0592. Rockville MD. Agency for Health Care Policy and Research, U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, March 1994.
57. Lehmann JF, DeLateur BJ. Ultrasound shortwave, microwave, laser, superficial heat, and cold in the treatment of pain. In: *Textbook of Pain*, Wall, PD, Melzack, R (Eds), Churchill Livingstone, Edinburgh 1994. p.1237.
58. Avellanosa AM, West CR. Experience with transcutaneous electrical nerve stimulation for relief of intractable pain in cancer patients. *J Med*. 1982; 19:46.
59. Sherman RA, Sherman CJ, Parker L. Chronic phantom and stump pain among American veterans: Results of a survey. *Pain*. 18:83; 1984.
60. Robb K, Oxberry SG, Bennett MI, Johnson MI, Simpson KH, Searle RD. A cochrane systematic review of transcutaneous electrical nerve stimulation for cancer pain. *J Pain Symptom Manage*. 2009 Apr; 37(4):746-53. Epub 2008 Sep 14. St. Bartholomew's Hospital, London, United

- Kingdom.
61. Ahmed Omar MT, El Morsy AM, Abd-El-Gayed Ebid A. Treatment of Post-Mastectomy Lymphedema with Laser Therapy: Double Blind Placebo Control Randomized Study. *J Surg Res.* 2010 Apr; 18.
 62. Dirican A, Andacoglu O, Johnson R, McGuire K, Mager L, Soran A. The short-term effects of low-level laser therapy in the management of breast-cancer-related lymphedema. *Support Care Cancer.* 2010 May 6.
 63. Sjolund B, Eriksson M. Electro-acupuncture and endogenous morphines. *Lancet.* 1976; 2:1085.
 64. Tsai HY, Lin JG, Inoki R. Further evidence for possible analgesic mechanism of electroacupuncture: effects on neuropeptides and serotonergic neurons in rat spinal cord. *Jpn J Pharmacol.* 1989; 49:181.
 65. Liu X, Zhu B, Zhang SX. Relationship between electroacupuncture analgesia and descending pain inhibitory mechanism of nucleus raphe magnus. *Pain.* 1986; 24:383.
 66. Alimi D, Rubino C, Pichard-Leandri E, Femand-Brule S. Analgesic effect of auricular acupuncture for cancer pain: a randomized, blinded, controlled trial. *J Clin Oncol.* 2003; 21:4120.
 67. Lee H, Schmidt K, Ernst E. Acupuncture for the relief of cancer-related pain - a systematic review. *Eur J Pain.* 2005; 9:437.
 68. Peng H, Peng H D, Lao LX. Efficacy of acupuncture in treatment of cancer pain: a systematic review. *Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao* 2010; (6):501-9
 69. Chao LF, Zhang AL, Liu HE, Cheng MH, Lam HB, Lo SK. The efficacy of acupoint stimulation for the management of therapy-related adverse events in patients with breast cancer: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat.* 2009; 118(2):255-
 70. Sampaio LR, Moura CV, Resende MA. Recursos Fisioterapêuticos no controle da dor oncológica: revisão de literatura. *Revista Brasileira de Cancerologia.* 2005; 51 (4): 339-346.
 71. Bloch R. Rehabilitation medicine approach to cancer pain. *Cancer Invest.* 22(6):944-8; 2004.
-

6

Terapias antineoplásicas e dor

6.1. Tratamento cirúrgico

Quando indicar: cirurgias higiênicas, amputações, compressões

Os procedimentos cirúrgicos onde sabidamente não há intenção curativa estão indicados quando esta for a melhor forma, ou eventualmente a única, de paliar sintomas significativos não passíveis de resposta por outros métodos terapêuticos mais simples. Embora eles não sejam restritos a pacientes com doenças incuráveis e em estado avançado, sua realização envolve um grau maior de morbidade e mortalidade que devem ser ponderadas nessa situação de doença neoplásica avançada¹. A indicação de procedimentos cirúrgicos, nessas circunstâncias, está coerente com a filosofia de “não abandono” em cuidados paliativos².

A força tarefa de cirurgia paliativa do Colégio Americano de Cirurgias propôs uma definição limitada de cirurgia paliativa: “um procedimento invasivo usado para o tratamento quando o objetivo maior deste é o alívio ou prevenção de sintomas e melhora na qualidade de vida de pacientes com doença incurável. Esse tratamento pode ou não prolongar a vida, mas este não é o objetivo principal do procedimento”³.

Excluímos dessa apresentação os procedimentos cirúrgicos neurológicos para o alívio da dor, os quais serão abordados em outro capítulo.

A resolução de sintomas é um desfecho genérico mensurável para todas as intervenções paliativas. Entretanto, para as intervenções invasivas, desfechos adicionais devem receber maior atenção quando o tratamento é planejado. Isso inclui a durabilidade do controle do sintoma, a morbidade e a mortalidade do doente diante do procedimento e a sua sobrevivência antecipada.

A cirurgia paliativa provavelmente proverá benefícios em pacientes com dor, ulceração, sangramento ou complicações obstrutivas. É necessária a seleção cautelosa dos doentes, refletindo uma clara compreensão das suas necessidades dado o desfecho desejado de um alívio sintomático duradouro sem morbidade cirúrgica. As considerações adicionais para os procedimentos cirúrgicos paliativos incluem a personalidade e percepções do paciente e sua família, a fisiologia do paciente, a biologia da doença, a intervenção e, o perfil do cirurgião¹.

6.1.1. Principais cirurgias paliativas

Laminectomia descompressiva para síndrome de compressão medular

Trata-se de uma urgência oncológica. A instalação de quadro de compressão medular com alterações na sensibilidade ou motricidade dos membros deve ser resolvida com a maior urgên-

cia possível. A reversão do quadro clínico de compressão medular é inversamente proporcional à duração do mesmo.

Mastectomia higiênica

Neoplasia mamária pode infiltrar a pele causando ulceração pelo tumor primário nos estádios cT4b, cT4c e cT4d ou por linfonodos regionais em que o tumor transponha a cápsula linfonodal e a pele. Esse quadro clínico geralmente associa-se a dor, sangramento e presença de infecção secundária que causa grande desconforto, risco de morte por sepse e limitação significativa da qualidade de vida.

A cirurgia está indicada sempre que o estado geral permitir e houver um plano cirúrgico plausível para a reparação da integridade cutânea.

Estabilização de fraturas patológicas

Mesmo com a aplicação de radioterapia a consolidação do osso lesado por neoplasia é dificultosa, lenta e muitas vezes inviável dado o grau de destruição. A estabilização cirúrgica de fraturas patológicas permite a recuperação mais rápida, limitando a perda de massa muscular pela inatividade prolongada e permitindo o rápido retorno ao grau de atividade existente antes da ocorrência da fratura.

Após a osteossíntese pode ser indicada radioterapia, se necessário, para diminuir a destruição do osso por focos residuais de tumor que podem comprometer a estabilidade das próteses ortopédicas.

Ostomias digestivas para derivação do trato digestivo em casos de obstrução

As neoplasias do trato digestivo e outras abdominais podem causar obstrução parcial ou total do trânsito intestinal, incluindo o abdome agudo obstrutivo. Para evitar ou resolver essas situações podem ser indicadas as derivações do trato gastrointestinal como a colostomia ou a ileostomia. É importante o diagnóstico diferencial entre obstrução e íleo paralítico ou adinâmico, decorrente de carcinomatose peritoneal

ou toxicidade da quimioterapia causada por alcaloides da vinca e taxanes. Nesses casos a única opção viável é a instalação de sonda nasogástrica aberta para descompressão.

Tiflitis, também denominada enterocolite necrotizante aguda, é um processo inflamatório grave que ocorre na região do ceco em vigência de neutropenia febril grave (grau IV pela CTAE v.4.02). Trata-se de condição ameaçadora da vida e que necessita de intervenção cirúrgica de urgência.

Metastasectomia cerebral

As metástases cerebrais são determinantes do tempo de sobrevivência, além de estarem associadas a sintomas que deterioram de forma significativa a qualidade de vida, tais como cefaleia, náuseas e vômitos, convulsões, distúrbios motores e alterações psíquicas. Nessas circunstâncias, quando passíveis de ressecção considerando-se o número e a localização, pode ser indicada a ressecção cirúrgica paliativa das metástases cerebrais.

Amputações de membros com necrose e infecção

A presença de lesões ulceradas e infectadas são focos de disseminação de infecções comprometendo a qualidade de vida e aumentando a mortalidade. Nessas circunstâncias a amputação do membro afetado tem a mesma finalidade de remover essas lesões.

Ressecção de órgãos com lesões hemorrágicas

Realizada mais frequentemente em neoplasias avançadas de bexiga, útero e alças intestinais.

Derivações bileodigestivas ou percutâneas

Realizadas em casos de obstrução das vias biliares com dilatação dos ductos intra-hepáticos levando a icterícia obstrutiva e risco de cirrose biliar e insuficiência hepática.

Nefrostomia

Da mesma forma que as derivações biliares, a do trato urinário, geralmente para a pele, dita

nefrostomia percutânea é empregada nos casos de nefropatia obstrutiva bilateral e tem por objetivo manter a drenagem da urina, impedindo a insuficiência renal pós-renal.

Traqueostomia

As traqueostomias paliativas são realizadas em pacientes com tumores obstrutivos das vias aéreas superiores ou tumores volumosos da cavidade oral e que dificultem a respiração. Também podem ser realizadas em doentes que porventura estejam em ventilação mecânica prolongada através de cânula endotraqueal.

6.1.2. Contraindicações

As principais contraindicações para a realização de cirurgias com o intuito paliativo são o risco anestésico e o risco de mortalidade inerente ao procedimento cirúrgico indicado.

6.1.3. Complicações

A mortalidade cirúrgica é definida como o óbito do doente ocorrendo durante e até 30 dias após o procedimento. Esse fato pode ser um forte desincentivo para os cirurgiões operarem pacientes com limitada expectativa de vida mesmo com boas indicações. Não há um consenso sobre quão curta deva ser a expectativa de vida que possa contraindicar a cirurgia. De 823 pacientes submetidos a cirurgia paliativa no Memorial Sloan Kettering Cancer Center, 11% faleceram em menos de 30 dias.

A morbidade é comum após cirurgias paliativas oncológicas, ocorrendo em até 40% dos pacientes, com 10% necessitando cirurgia adicional para o evento mórbido¹. A morbidade operatória pode ser difícil de ser distinguida da mortalidade relacionada à doença. A distinção é crucial, entretanto, quando se considera a cirurgia para sintomas constitucionais como a fadiga, a febre e a anorexia. O alívio da obstrução intestinal pode permitir a alimentação, mas não irá restaurar o apetite em pacientes com síndrome de anorexia/caquexia instalada.

As complicações estão relacionadas a problemas infecciosos, deiscências, fístulas e estenoses ou aderências, dependendo do tipo de cirurgia realizada.

6.2. Radioterapia paliativa

6.2.1. Princípios gerais e considerações clínicas sobre a radioterapia paliativa

Os procedimentos radioterápicos, onde sabidamente não há intenção curativa, estão indicados quando esta for a melhor forma, ou eventualmente a única, de paliar sintomas significativos não passíveis de intervenção por outros métodos terapêuticos mais simples.

O objetivo do tratamento radioterápico paliativo é o controle de sinais ou sintomas devidos ao crescimento tumoral. Pode incluir todo ou apenas parte do volume tumoral macroscópico como no caso da irradiação de uma metástase vertebral em um doente com disseminação óssea profusa.

Considerando a necessidade de alívio rápido dos sintomas e as eventuais dificuldades para locomoção até o serviço de radioterapia, dar-se preferência aos esquemas mais simples de tratamento, com menos frações, desde que essa escolha não prejudique a eficácia do tratamento.

6.2.2. Indicação

A radioterapia paliativa poderá ser indicada nas seguintes situações:

Metástases ósseas

A metástase óssea é a principal e a mais frequente indicação de radioterapia paliativa. Sua indicação é limitada pelo volume total de medula óssea a ser irradiado, ou seja, pelo histograma dose-volume (HDV) das estruturas críticas.

Fratura patológica

Na fratura patológica a radioterapia tem papel de atuação em conjunto com a cirurgia ortopédica paliativa.

Controle de sintomas neurológicos:

Compressão medular

A radioterapia pode ser utilizada em detrimento da laminectomia em duas circunstâncias:

- Tumores de alta sensibilidade à radioterapia como os germinomas e os linfomas onde a resposta ao tratamento pode ser rápida, com recuperação da função neurológica e sem os eventuais contratempos do procedimento cirúrgico;
- Doentes com contra-indicação clínica para procedimentos cirúrgicos de porte moderado.

Metástases cerebrais (hipertensão intracraniana)

A radioterapia está indicada como coadjuvante ao tratamento com corticoides e anticonvulsivantes, que deve ser instituído imediatamente ao diagnóstico da hipertensão intracraniana. A indicação de radioterapia, nessas circunstâncias, visa limitar o crescimento tumoral, eventualmente reduzir o volume das metástases, permitindo um melhor controle sintomático do quadro.

Meningite maligna

A irradiação de todo o neuroeixo está associada à grande morbidade em virtude do grande volume irradiado. O tratamento principal é, por isso, a administração de quimioterapia intratecal, ficando a radioterapia reservada para casos refratários ou para o tratamento de eventuais pontos de crescimento tumoral intramedular por implantação, levando à compressão de estruturas neurais. Essa intercorrência geralmente ocorre em tumores que crescem na base do crânio e comprometem pares cranianos.

As metástases espinhais são bastante comuns e podem ser prontamente paliadas com radiação. As doses comumente prescritas de 20-40Gy, em 2,5 a 4 frações efetivamente atenuam

metástase espinhal, com a exposição a uma dose segura para a medula. A dose prescrita de 20-40Gy com frações maiores são geralmente bem aceitas por estarem dentro da tolerância da medula espinhal, embora certamente abaixo do TD 05/05².

Doses adicionais de radiação podem ser administradas para maximizar o controle do tumor ou para tratar de recrudescência da doença, embora com maior risco de toxicidade da medula espinhal.

Em pacientes com metástases espinhais sintomáticas previamente irradiadas, a radioterapia estereotáxica pode ser adequada para proporcionar a radiação adicional ao corpo vertebral, minimizando a dose na medula espinhal. Embora o hipofracionamento nessa situação pareça ser um contra-senso, os primeiros dados clínicos têm demonstrado que ele é tolerável, mas ainda com limitado seguimento dos doentes.

Vários estudos têm demonstrado excelente palição usando fração única com a radiocirurgia espinhal e radioterapia estereotáxica fracionada para tratar as metástases espinhais, utilizando ferramentas como a intensidade da radiação modulada – IMRT e radiação guiada por imagem – IGRT para minimizar a dose na medula espinhal. Pelo menos um relato sugere que a toxicidade aguda utilizando radioterapia estereotáxica talvez seja melhor do que a radiação convencional²¹.

A toxicidade tardia é difícil de avaliar nesta população de doentes devido à sobrevida limitada. Entretanto, parece que a mielopatia e a radiculopatia raramente ocorrem²². A maioria das instituições tenta atingir uma dose máxima medular inferior a 10 Gy²¹.

Uma análise combinada multi-institucional recente mostrou que a mielopatia pela radiação só teve ocorrência documentada com doses excedendo 10 Gy na medula espinhal e/ou uma dose biologicamente efetiva de 60 Gy em frações de 2 Gy; outros parâmetros de dose, como

1-5 ml de medula espinhal, não foram significativos em prever a mielopatia por radiação. Restrições mais rígidas da dose²³ ainda precisam ser investigadas. Um estudo recente oferece uma revisão abrangente da radiocirurgia espinhal²⁴.

Tumores cerebrais primários

A radioterapia é indicada para o tratamento paliativo de tumores cerebrais primários irresssecáveis e para o tratamento pós-operatório de gliomas de alto grau operados. Nestes casos pode ser indicado o tratamento quimioterápico concomitante com temozolamida.

6.2.3. Complicações da radioterapia

As complicações decorrentes da radioterapia dependem da dose, volume e tecido irradiado, causando neuropatia periférica, mielopatia e encefalopatia. O histograma dose-volume permite estabelecer limites de doses com restrições para os tecidos normais.

Neurite actínica

A neuropatia actínica manifesta-se, geralmente, entre o 4º e o 48º mês após a irradiação e pode comprometer qualquer tronco nervoso. Desta forma, é comum a neuropatia plexular lombossacral em casos de neoplasia pélvica e a neuropatia braquial em casos de neoplasia mamária ou pulmonar. Estudo com tumores de pulmão apical tratados com a dose acima de 100 Gy mostra que o risco de ocorrência em dois anos de plexopatia braquial foi de 46% e de 8% naqueles que receberam dose abaixo de 100 Gy^{25,26}.

O diagnóstico diferencial entre lesão actínica e infiltração neoplásica é, muitas vezes impossível devido à frequente associação das duas entidades. A mielopatia actínica ocorre mais frequentemente na medula cervical e dorsal. Pode se expressar temporariamente ou ter caráter progressivo e permanente. Manifestam-se como síndromes sensitivas e motoras espásticas deficitárias em regiões distais às das lesões e as-

sociam-se a comprometimento esfinteriano e do desempenho sexual. A dor apresenta características da mielopatia.

Epitelite - Mucosite - Mielossupressão

Tratamento combinado de quimioterapia e radioterapia

O uso combinado de quimioterapia e radioterapia é empregado quando se deseja potencializar os efeitos da radioterapia. Nesse sentido, a quimioterapia tem um papel de radiosensibilizador, contribuindo mais para o efeito locoregional da radioterapia do que para o controle sistêmico da doença.

As indicações mais frequentes dessa forma de tratamento são os tumores localizados na cabeça e pescoço, colo uterino, reto, estômago, esôfago e os glioblastomas, mas geralmente quando ainda se busca um tratamento neoadjuvante com intuito de obter maiores taxas de resposta ou quando se tem intenção curativa. Raramente a modalidade combinada é utilizada com intenção paliativa uma vez que a combinação dos tratamentos também aumenta a morbidade dos mesmos.

6.3. Quimioterapia

6.3.1. Considerações iniciais

Ao longo dos últimos 70 anos houve um desenvolvimento progressivo do tratamento sistêmico do câncer, sobretudo com a utilização de fármacos antineoplásicos que hoje já superaram a centena. Os quimioterápicos representam desde seus primórdios na década de 1940 o principal grupo terapêutico para uma série de doenças neoplásicas.

A intenção terapêutica dos agentes quimioterápicos é destruir por citotoxicidade direta ou por indução de apoptose, ou seja, a morte celular programada das células neoplásicas que poderiam se multiplicar, invadir, metastatizar e por fim matar o hospedeiro. Em boa

parte das neoplasias as quimioterapias podem não só inibir ou estabilizar como também erradicar por completo a doença com retorno do paciente a uma completa situação de normalidade²⁷.

Nos últimos anos ocorreu conhecimento mais detalhado da cascata de sinalização do crescimento tumoral e de marcadores biológicos de resposta específica a determinados fármacos quer sejam quimioterápicos ou terapia alvo, com individualização do tratamento para cada paciente.

Várias intenções terapêuticas são conhecidas dos agentes quimioterápicos incluindo o tratamento adjuvante (pós-operatório), neoadjuvantes (pré-operatório), curativo, paliativo e metronômico. Em algumas dessas situações deles os fármacos quimioterápicos possuem efeito citotóxico com controle alérgico em uma fração significativa de pacientes.

Os agentes quimioterápicos são mais efetivos durante o período de crescimento logarítmico da doença, ou seja, em período pós-cirurgia ou radioterapia onde há uma redução significativa do volume tumoral ou em tumores em fases iniciais com pequeno volume de doença, obedecendo a curva de crescimento Gompertziano. A quimioterapia é mais efetiva quando há maior quantidade de células tumorais em Fase S, isto é, de duplicação do DNA. Utilizando-se várias técnicas tem se determinado que de 2% a 20% das células em um câncer típico estão em Fase S em qualquer ponto do tempo. A taxa de fração de crescimento baseado nesse dado é em geral de 4% a 80%, com uma média menor que 20%.

O uso de combinação de agentes ou poliquimioterapia frequentemente é mais efetiva em alcançar resposta e prolongar a sobrevida do que o uso de fármaco único em esquema sequencial ou monoterapia devido a heterogeneidade tumoral e a sua implicação para resistência ao fármaco e ao sucesso das combinações na prática clínica²⁸.

Número de agentes requeridos para cura por tipo de tumor:

- Leucemia linfática aguda da criança: 4 a 7;
- Coriocarcinoma: 1 a 4;
- Leucemia mieloide aguda: mais de 3;
- Câncer de testículo: 3;
- Linfoma de Burkitt: 1 a 4;
- Linfoma de Hodgkin: 4 a 5;
- Linfoma não-Hodgkin: 4 a 5;
- Tumor de Wilms: 2 a 3;
- Rabdomyossarcoma: 2 a 3;
- Osteossarcoma: 3;
- Sarcoma de partes moles: 3;
- Câncer de ovário: 3-4;
- Câncer de mama: 2-4;
- Câncer colorretal: 2;
- Câncer de pulmão pequenas células: 2 a 4;
- Câncer de pulmão não pequenas células: 2.

Além dos esquemas de quimioterapia pode haver associações com outros grupos farmacológicos como os agentes alvos ou imunoterápicos.

Interação terapêutica entre fármacos de diferentes classes:

- Quimioterapia + imunoterapia;
- Quimioterapia + terapia hormonal;
- Quimioterapia + agente diferenciador;
- Quimioterapia + antiangiogênico;
- Quimioterapia + agente-alvo.

6.3.2. Grupos farmacológicos

Os agentes quimioterápicos são comumente classificados em várias classes. Os critérios de separação das classes são em geral agrupados de acordo com o mecanismo de ação, bioquímica estrutural e ação fisiológica. Em algumas circunstâncias a classificação é arbitrária²⁹.

1. Agentes alquilantes:

- Alquil sulfonato: bulsufano;
- Metais pesados: carboplatina, oxaliplatina e cisplatina;
- Mostarda nitrogenada: ex: clorambucil, ci-

clofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, treossulfano e melfalano;

- Nitrosureias: carmustina, lomustina e estreptozotocina;
- Triazeno: dacarbazina e temozolamida;

2. Antimetabólitos:

- Antifolatos: methotrexate, pemetrexed e raltitrexed;
- Análogos purínicos: ex.: cladribina, fludarabina, mercaptopurina, pentostatina e tioguanina;
- Análogos piriminídicos: azacitidina, capecitabina, citarabina, decitabina, fluorouracil e gemcitabina;

3. Produtos naturais:

- Antibióticos: bleomicina, dactinomicina, daunorrubicina, doxorubicina, epirubicina, idarrubicina, mitomicina C e mitoxantrona;
- Enzima: asparaginase;
- Estabilizadores do microtúbulo: ex.: docetaxel, paclitaxel e ixapebilona;
- Inibidores mitóticos: vinblastina, vincristina, vinorelbina e vinflunina;
- Inibidores da topoisomerase I: irinotecano e topotecano;
- Inibidores da topoisomerase II: etoposido e teniposido;

4. Agentes / miscelânea:

- Supressor adrenocortical: mitotano;
- Derivado metilhidrazina: procarbazina;
- Sal: trióxido de arsênio;
- Substituto da ureia: hidroxíureia;
- Substituto melamina: altretamina (hexametilmelamina);

6.3.3. Efeitos terapêuticos da quimioterapia

A quimioterapia possui as seguintes finalidades terapêuticas:

- Adjuvante: tratamento complementar pós-operatório com intenção de tratar a doença micrometastática residual;

- Neoadjuvante/citorredutora/primária: tratamento com intenção pré-operatória para tornar um tumor tecnicamente operável (em geral tumores locorregionalmente avançado) ou poupar o órgão primário da doença de uma amputação definitiva;
- Curativa: tratamento com intenção específica de cura, realizada isoladamente ou em combinação com a radioterapia;
- Paliativa (controle): quimioterapia com intenção de controle de sintomas ou aumento de sobrevida geral. Alguns textos técnicos do Ministério da Saúde e da Medicina Suplementar utilizam o termo tratamento de “controle” em substituição ao termo tratamento paliativo;
- Metronômica: quimioterapia em baixas doses, semanal com pequena ou nenhuma toxicidade hematológica, efeito antiangiogênico e com intenção de palição.

6.3.4. Sensibilidade tumoral aos quimioterápicos

Entre as centenas de tumores malignos existentes há diferença acentuada com relação a sua quimiossensibilidade. A sensibilidade tumoral aos quimioterápicos pode ser dividida em:

- Tumores quimiossensíveis e potencialmente curáveis com a quimioterapia;
- Tumores quimiossensíveis (com aumento de sobrevida e ganho de qualidade de vida);
- Tumores quimiossensíveis com palição de sintomas;
- Tumores quimiorresistentes.

A seguir, a subdivisão de alguns dos tumores quanto a sua quimiossensibilidade:

- *Tumores quimiossensíveis e potencialmente curáveis com a quimioterapia:*
 - Linfoma não-Hodgkin e Hodgkin;
 - Cânceres pediátricos;
 - Tumores germinativos (ovário e testículo);
 - Sarcoma de Ewing;

- Coriocarcinoma em mulheres;
- Leucoses agudas;
- Mieloma múltiplo quando associado a transplante de medula óssea – TMO.
- Tumores quimiossensíveis (aumento de sobrevivência e ganho de qualidade de vida):
 - Câncer de esôfago;
 - Câncer de mama;
 - Câncer colorretal;
 - Câncer de pulmão pequenas e não-pequenas células;
 - Câncer de pâncreas e vias biliares;
 - Câncer de cabeça e pescoço;
 - Osteossarcoma;
 - Câncer de bexiga;
 - Câncer de colo uterino;
 - Câncer de endométrio;
 - Câncer de córtex adrenal;
 - Neuroblastoma na infância.
- *Tumores quimiossensíveis (palição de sintomas):*
 - Leucemia linfática crônica;
 - Câncer de pele não-melanoma;
 - Sarcoma de partes moles;
 - Gliomas cerebrais;
 - Câncer gástrico;
 - Insulinoma maligno.
- *Tumores quimioresistentes:*
 - Melanoma maligno (com comprometimento visceral);
 - Câncer renal;
 - Hepatocarcinoma.

6.3.5. Efeitos da quimioterapia no controle algico

Em diversas situações clínicas oncológicas o tratamento sistêmico, quer seja com quimioterápicos, terapia-alvo, hormonioterapia ou bisfosfonatos, pode alcançar o alívio da dor:

- Metástases ósseas;
- Compressão medular;

- Síndrome da veia cava superior;
- Infiltração óssea tumoral primária;
- Tumores ulcerados;
- Hipertensão intracraniana;
- Quadros intestinais semiobstrutivos;
- Tumor de Pancoast;
- Tumores com acometimento linfonodal e nervoso invasivo da região retroperitoneal, mediastinal, cervical e axilar;
- Meningite neoplásica.

6.3.6. Complicações/toxicidades à quimioterapia

As náuseas e os vômitos são os efeitos colaterais mais comuns e geralmente se iniciam de imediato em até 6 horas após a administração da quimioterapia. Podem ocorrer também de imediato reações alérgicas e febre. Alopecia geralmente se inicia de duas a três semanas após a administração dos quimioterápicos.

Dentre todos os efeitos colaterais o principal é a mielotoxicidade, cujo nadir, na maioria dos agentes, é de sete dias, podendo se prolongar por até 35 dias no caso das nitrosureias.

Clinicamente, os agentes taxanos, como paclitaxel e o docetaxel, podem causar neuropatia sensorial periférica com incidência variável de 22% a 100%, pode ocorrer artralguas e mialgias que são caracterizadas como “síndrome de dor aguda associada aos taxanos”, resultante da sensibilização dos nociceptores, com ocorrência do 1º ao 6º dia do ciclo de tratamento.

Outros efeitos colaterais são: anafilaxia, arritmias, azospermia, azotemia, dor óssea, coagulopatia, conjuntivite, diarreia, constipação, cistite, hematúria, febre, retenção líquida, insuficiência cardíaca, hipercalcemia, hiperglicemia e segunda neoplasia.

6.4. Hormonioterapia (hormônios e antagonistas hormonais) e corticoterapia

Um detalhado entendimento da ação dos fármacos e da farmacologia clínica são pré re-

quisitos para o racional da aplicação da hormonioterapia, incluindo o alvo dos hormônios esteroides e os receptores hormonais esteroidais. O câncer pode ser tratado com a deprivação esteroidal, bloqueio do receptor esteroidal ou a administração de potentes esteroides sintéticos. A correta aplicação da terapia hormonal esteroidal requer a apreciação da síntese esteroidal e metabolismo, da regulação endócrina do processo, da base molecular da sinalização esteroidal através dos receptores hormonais nucleares e da resposta das células neoplásicas à modulação da sinalização dos receptores esteroidais³⁰.

Historicamente a primeira descrição na medicina ocidental de resposta tumoral à castração cirúrgica foi em 1896³¹ em câncer de mama e em 1941³² para câncer de próstata. Com o sucesso da síntese de esteroides na década de 1930 e 1940 seguiu-se o progresso no tratamento do câncer com o a obtenção de potentes glicocorticoides, andrógenos, estrógenos e progestágenos. Ao longo das décadas de 1970 e 1980 ocorreu o desenvolvimento da deprivação hormonal sexual, sobretudo medicamentosa em relação aos métodos cirúrgicos.

6.4.1. Indicações

- Câncer de mama receptores hormonais positivos.
- Câncer de próstata.
- Câncer de tireoide.
- Tumores neuroendócrinos.
- Linfoma de Hodgkin e não-Hodgkin.
- Leucemia linfática aguda e crônica.
- Mieloma múltiplo.
- Edema cerebral e compressão do cordão espinhal.
- Náuseas e vômitos por quimioterapia.
- Caquexia neoplásica.
- Câncer de ovário.

6.4.2. Fármacos mais utilizados

O uso da abordagem hormonal e corticoterapia é amplamente utilizada em oncologia so-

bretudo em malignidades altamente frequentes como o câncer de próstata e o câncer de mama. A corticoterapia possui papel central nas malignidades hematológicas assim como na profilaxia e tratamento de náuseas e vômitos induzidos pelo tratamento oncológico específico. A seguir os grupos de fármacos mais utilizados nessa situação:

- Andrógenos: fluoximesterona;
- Antagonistas dos andrógenos: bicalutamida, flutamida, nilutamida;
- Inibidores da aromatase: aminoglutetina, anastrozol, letrozol e exemestano;
- Corticoterapia: dexametasona, prednisona e metilprednisolona;
- Estrógeno: dietilestilbestrol;
- Antagonista do estrógeno (modulador seletivo do receptor do estrógeno): fulvestranto, raloxifeno, tamoxifeno e toremifeno;
- Agonista do hormônio liberador luteinizante: goserrelina, leuprorrelina, triptorrelina e buserrelina
- Supressão do hormônio liberador de polipeptídeo: octreotídeo;
- Progestinas: acetato de megestrol e acetato de medroxiprogesterona;
- Hormônios tireoideanos: levotiroxina.

6.4.3. Complicações / toxicidade

Dentre os principais efeitos colaterais do tratamento hormonal para câncer estão as alterações do ciclo menstrual na mulher com a ocorrência de fosachos, ganho de peso e edema associado são eventos comuns com a terapêutica estrogênica. Em homens pode ocorrer perda de libido associada com ginecomastia, alterações na voz, na distribuição da gordura corporal e dos pelos, associadas a terapêutica estrogênica. O aumento dos fenômenos tromboembólicos, sobretudo em pacientes de alto risco (idade acima de 75 anos, história de qualquer anormalidade cardiovascular ou tromboembólica) está relacionada ao uso de tramoxifeno, estrógenos e progestágenos.

Especificamente com relação à dor os inibidores da aromatase apresentam mais incidência com a ocorrência de dores articulares, mialgia, osteopenia e até a ocorrência de osteoporose.

A ocorrência da 2ª neoplasia está associada ao uso do antiestrogênio (tamoxifeno) com risco de Ca de endométrio.

Outros efeitos colaterais da hormonioterapia como mielossupressão, náuseas e vômitos, rash cutâneo, insuficiência adrenal e distúrbios metabólicos são raros.

6.5. Imunoterapia

6.5.1. Considerações iniciais

A imunoterapia pode ser classificada como passiva, quando se administra substâncias com a intenção de incrementar a reação imunológica do hospedeiro ou ativa, quando se administram derivados do próprio sistema imunológico. Ela também pode ser inespecífica, quando se estimula a imunidade como um todo ou específica, quando dirigida a um alvo específico.

Agentes imunoterápicos passivos e inespecíficos, como as glucanas, *Corinebacterium parvum* etc. não tem mais lugar na terapia oncológica moderna. Exceção é feita ao BCG, bacilo Calmette-Guerin, ainda hoje empregado no tratamento tópico dos tumores superficiais de baixo grau da bexiga.

Entre os imunoterápicos ativos e inespecíficos ainda há lugar para as citocinas, como os interferons e a interleucina-2, utilizados em alguns casos de melanoma e neoplasias de células renais.

Na imunoterapia passiva e inespecífica encontra-se um amplo campo de desenvolvimento de vacinas antitumorais, não direcionadas a tumores específicos, mas a componentes do tecido tumoral.

Os maiores progressos foram realizados no desenvolvimento da imunoterapia ativa e específica. A tecnologia de desenvolvimento de anticorpos monoclonais, associada à descoberta

de alvos específicos nas células tumorais permitiu o desenvolvimento de uma ampla gama de agentes terapêuticos. A lista é grande e cresce a cada dia, tornando impossível citar todos eles. Todos esses anticorpos podem ser utilizados isoladamente ou em conjunto com outras armas terapêuticas, principalmente a quimioterapia. Entre os principais, e mais utilizados na prática, temos os seguintes:

- *Trastuzumabe* - Anticorpo monoclonal humanizado, direcionado ao receptor do fator de crescimento epitelial humano-2 (erbB2 ou HER2). Esse anticorpo mostrou alta atividade em neoplasia de mama, tanto no tratamento da doença metastática, na neoadjuvância e no tratamento adjuvante. Menos expressivos foram os resultados em adenocarcinoma gástrico e de outras localizações;
- *Rituximabe* - Anticorpo monoclonal quimérico, direcionado ao CD-20 (Cluster Differentiation-20), uma proteína de membrana de linfócitos B. É utilizado no tratamento de linfomas e leucemias de células B que expressam a proteína CD-20;
- *Bevacizumabe* - Anticorpo monoclonal humanizado, direcionado ao fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF). É ativo em uma ampla gama de neoplasias humanas, particularmente o adenocarcinoma de cólon, de pulmão, carcinoma mamário, ovariano e combinado ao irinotecano no tratamento dos gliomas de alto grau;
- *Cetuximabe* - Anticorpo quimérico contra o fator de crescimento epitelial humano-1 (erbB1 ou HER1). Ativo em carcinomas de cabeça e pescoço, pulmão e em adenocarcinoma de cólon onde a proteína KRas encontra-se em estado selvagem, isto é, sem mutações;
- *Panitumumabe* - Anticorpo monoclonal humano, também direcionado ao HER1. Ativo em adenocarcinoma de cólon com KRas selvagem, entretanto sua indicação ainda não foi aprovada no Brasil e a medicação encontra-se sem registro;

- *Pertuzumabe* - Anticorpo monoclonal humanizado, também dirigido ao HER2, mas a um epitopo diferente do alvo do trastuzumabe. Ativo em neoplasias de mama com expressão do HER2. Também, nesse caso a medicação está sem registro no Brasil.

Agentes imunomoduladores são um conceito diferenciado de imunoterapia. Aqui se enquadram suplementos nutricionais com papel imunomodulador como os ácidos graxos ômega-3 e o ácido eicosopentatéico (EPA). Também são substâncias imunomoduladoras, entre outras ações, a talidomida e seus derivados como a lenalidomida e a pomalidomida. Estes últimos possuem indicações crescentes e precisas em doenças hematológicas como o mieloma múltiplo, síndromes mielodisplásicas e alguns tipos de leucemia.

6.5.2. Complicações

A principal complicação dos imunomoduladores do grupo da talidomida é a sonolência, neuropatia sensitiva periférica, diarreia e aumento no risco de fenômenos tromboembólicos, embora haja um diferencial na incidência desses eventos adversos entre os distintos elementos do grupo (talidomida, lenalidomida e pomalidomida).

Os anticorpos monoclonais podem desencadear reações anafiláticas, tão mais frequentes quanto maior a proporção de proteína não humana no anticorpo (mumabe < zumabe < ximabe < momabe). Outras reações são específicas e estão relacionadas aos alvos aos quais eles são direcionados. A título de exemplo, o trastuzumabe apresenta efeito cardiotoxico potencializado pelo uso concomitante de antraciclina, o rituximabe depleta a população de linfócitos B normais, causando deficiência na imunidade celular e o bevacizumabe pode causar eventos tromboembólicos, proteinúria, sangramento e alterações na cicatrização.

6.6. Radiofármacos

6.6.1. Princípios gerais

Os radiofármacos participam do arsenal terapêutico, no controle da dor oncológica. São compostos formados por isótopos radioativos e fármacos.

Isótopos radioativos ou radionuclídeos são elementos radioativos que por suas características próprias ou carreadas por um fármaco, localizam-se seletivamente nos sítios específicos, produzindo efeitos terapêuticos.

Os isótopos radioativos usados largamente em Medicina Nuclear, são fontes radioativas não seladas, com finalidade de auxiliar no diagnóstico e/ou no tratamento de doenças. Radionuclídeos são átomos que apresentam em seus núcleos um arranjo instável de prótons e nêutrons, que liberam energia radioativa.

Alguns fármacos servem para conduzir isótopos radioativos aos locais de ação desejada de forma seletiva, tais como o ácido etileno-amino-tetrametileno fosfônico (EDTMP) que tem predileção pelos ossos, principalmente em locais de sítios de metástases ósseas.

6.6.2. Tipos de radiofármacos e isótopos radioativos

Vide Tabela 1.

6.6.3. Radiofármacos e isótopos mais utilizados no Brasil no controle da dor oncológica

Iodo 131 (¹³¹I)

Considerações Iniciais

O Iodo ¹³¹I, pioneiro radioisótopo ou radionuclídeo utilizado no Brasil há 40 anos. Este isótopo radioativo emite partículas beta, que tem ação terapêutica e radiações gama, que são captadas por gamacâmaras, permitindo assim a realização de cintilografias para controle diagnóstico e terapêutico⁴⁵.

Tabela 1 - Tipos de radiofármacos e isótopos radioativos

Radiofármacos / Isótopos radiativos	Indicação	Produzido no Brasil	Via de administração
Iodo 131	CA da tireoide com metástases	Sim	Oral
Estrôncio - 89 SrCl	Metástase óssea	Não	EV
Rênio 186 HEDP	Metástase óssea	Não	EV
Samário 153 EDTMP	Metástase óssea	Sim	EV
Ítrio 90 (90Y)	Doenças linfomieloproliferativas	Não	EV
Lutécio 177	Tu gastroenteropáticos-gep (GEP)	Não	EV

Indicações:

- *Terapia adjuvante pós-operatória* - A terapia com iodo adjuvantes seguido após a cirurgia possui basicamente dois racionais: 1) destruir qualquer foco de doença residual dentro do leito tireoideano remascente ou em linfonodos regionais; e 2) aumentar a especificidade e o valor preditivo negativo das medidas subsequentes de tireoglobulina sérica e o rastreamento com iodo 131 para detecções de doenças recorrente ou metastática por eliminação de tecido residual normal (referido como ablação)⁵⁰⁻⁵³.
- *Estágio II a IV (aumento de sobrevida)* - Paciente com doença residual após a cirurgia, incluindo metástases extracervical. Já pacientes com pequenos tumores solitários sem evidencia de invasão extratireoideana ou metástases, particularmente abaixo de 45 anos ao diagnóstico não possui indicação clara.

Doses

O I¹³¹ é administrado em dose única por via oral, conforme o estadiamento oncológico.

- Ablação adjuvante: 30-100 mCi.
- Doença metastática: 150 mCi.
- Metástases pulmonares: 150-175 mCi.
- Metástases a distância extrapulmonar: 200 mCi.

Indicado para câncer de tireoide com metástases pós-tireoidectomia.

Contraindicações e reações adversas / complicações

Anemia, gravidez, mielosupressão, dor abdominal, náuseas e vômitos^{35,47,49}.

Restrição social e emocional

A dose provoca forte radiação ambiental obrigando o paciente a permanecer isolado por três dias, sendo esse um inconveniente do produto.

Samário 153 EDTMP

Considerações iniciais

Samário 153 EDTMP é um radiofármaco composto pelo isótopo radioativo Samário 153³³ e o ácido EDTMP também conhecido por lexi-dronam. Este radiocomposto é obtido através do acoplamento do Samário-153 ao EDTMP, um agente quelante de grande afinidade por metástases ósseas, (relação de distribuição entre tecidos patológicos e não patológicos da ordem de 17:1), que serve como veículo para transportar o radionuclídeo ao local de ação. O EDTMP tem eliminação urinária em aproximadamente oito horas³⁴.

O Samário 153 EDTMP é emissor de partículas β, com energia em média de 0,8 megaelotrovolt (mEv), havendo pequena penetração nos tecidos no máx. 3 mm, permitindo terapia seletiva. Emite também raios γ com energia de 103 Kev.

Doses

A administração do samário 153 EDTMP é

feita em dose única, intravenoso que corresponde 70 mCi, Média de 1 a 2 ml. EV⁴⁸. Após aplicação 50% de produto se destina aos ossos e 50% concentra na bexiga, sendo eliminada pela urina. 80% dos pacientes são beneficiados.

Estudos dosimétricos, realizados com a administração deste material a pacientes, evidenciaram doses de exposição à medula óssea da ordem de 1,8 mGy/MBq. Os mecanismos de ação do samário 153 EDTMP ainda não foram totalmente esclarecidos^{36,47,48}.

Indicações

Metástases ósseas

Dor óssea devido a metástases ósseas constitui o tipo mais comum de dor crônica em pacientes com câncer. A presença de metástases ósseas reduz significativamente a qualidade de vida do paciente e é associada com comorbidades, tais como hipercalemia, fraturas patológicas e compressão da medula espinhal^{33,47,48}.

Aproximadamente 65% dos pacientes com câncer de próstata ou câncer de mama e 35% daqueles com pulmão, tireoide e rins terão metástases ósseas sintomáticas. Em pacientes com metástases ósseas, osteoblásticas, múltiplas, o uso de radiofármaco pode ser terapia adjuvante indicada como paliativo para dor^{33,37,47,48}.

A analgesia relatada nos estudos é de 60% a 80%, com início de 5 a 7 dias após a aplicação e com média de duração em torno de 2 a 3 meses^{35,36,48}.

Em 20% dos casos não tem efeitos antiálgicos, inclusive há relatos na literatura de hiperalgia transitória^{35,36,48} após sua aplicação, com posterior alívio da dor^{35,36,48}.

Reações adversas e contraindicações

O produto é de fácil manuseio e as reações indesejáveis são transitórias. Hiperalgia em 20% (24 a 48 horas), toxicidade medular em 75%, sendo leucopenia 71% e plaquetopenia 53% em geral de grau leve a moderado, com re-

cuperação ao término de 8 semanas^{35,47,48}. Há contraindicação absoluta de uso na gravidez, e contraindicações relativas em situações de anemia, plaquetopenia e mielossupressão^{36,37,48}.

Os níveis hematológicos seguros de 150 plaquetas X 10⁹ litros, contagem de leucócitos maior que 4 X 10⁹ litros e números de glóbulos vermelhos maiores que quatro milhões são desejáveis. A repetição do tratamento deve também estar condicionado a estes valores e o hemograma deve ser repetido quinzenalmente pelo período de oito semanas^{35,48}.

Tratamentos concomitantes com etidronato ou pamidronato devem ser interrompidos pelo menos 72 horas antes da administração da dose e retomados apenas após quatro semanas, pois competem com o EDTMP pelos sítios metastáticos⁴⁸.

6.6.4. Informações complementares

O samário 153 EDTMP (153sm) é o radiofármaco mais utilizado no Brasil, indicado para controle da dor oncológica, sendo produzido pelo Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN) em São Paulo - SP, o produto deve ser aplicado em serviços especializados em Medicina Nuclear, apresentando principais vantagens terapêuticas, tais como: maior fixação nas metástases, ação analgésica em torno de 3 meses, meia-vida curta (46,7 horas), diminui o número de dias de internação hospitalar^{35,45,47,48}.

Estudos científicos mostraram que o uso do Samário-153-EDTMP constitui um método terapêutico eficaz e com custos reduzidos quando comparado

à terapêutica convencional da dor, em doentes com dor devida a metástases ósseas múltiplas principalmente em lesões osteoblásticas por Ca de mama, próstata e pulmão^{47,48}.

6.7. Bisfosfonatos

6.7.1. Princípios gerais

Bisfosfonatos são análogos do pirofosfato com alta afinidade a superfície mineral óssea⁵⁶,

funcionam por inibir de forma específica a atividade dos osteoclastos, são agentes antirreabsortivos. Reduzem a remodelação óssea e aumentam a densidade óssea, diminuindo o risco de fratura⁵⁷. Inicialmente a única indicação dos bisfosfonatos era a prevenção de fratura da coluna vertebral e quadril em mulheres com baixa densidade mineral óssea (T escore na densitometria óssea de 2,5 ou menor)^{58,59}. Posteriormente foram identificadas novas indicações relacionadas à oncologia.

Indicações

Metástases ósseas: Estudos recentes mostraram que os bisfosfonatos têm atividade antitumoral in vivo em pacientes com metástases ósseas⁷⁴. Para prevenção de morbidades esqueléticas reduziram significativamente o risco de fratura vertebral, não-vertebral, evento combinado, radioterapia e hipercalcemia, mas não reduziu de forma estatística o número de cirurgias ortopédicas ou compressão da medula espinhal. Os bisfosfonatos aumentaram o tempo para o primeiro evento esquelético (fratura patológica, compressão da medula espinhal, necessidade de radioterapia ou cirurgia óssea e hipercalcemia), mas não alterou a sobrevida. Reduziram o número de metástases ósseas em pacientes com câncer de mama em estadiamento precoce ou tardio. Foram bem tolerados com baixa incidência de efeitos colaterais e custo efetividade⁷³. Um estudo retrospectivo de Spizzo mostrou que o pamidronato na dose de 90 mg a cada 4 semanas em pacientes com neoplasia de pulmão não pequenas células com metástase óssea aumentou a sobrevida⁷⁵. Conforme Hu XY, a associação do ácido zolendrônico com a quimioterapia para tratamento de neoplasia de pulmão não pequenas células com metástase óssea houve redução importante no escore de dor e na necessidade do uso de analgésicos e na progressão das metástases ósseas, com boa tolerabilidade⁷⁶.

Mieloma múltiplo: O uso de bisfosfonatos diminui dor óssea e o evento esquelético (fratura patológica, compressão da medula espinhal, necessidade de radioterapia ou cirurgia óssea e hipercalcemia)⁵⁴.

Osteoporose secundária ao tratamento hormonal para câncer de mama/próstata.

Hipercalcemia: Para hipercalcemia aguda secundária a neoplasia sólida ou hematológica, os bisfosfonatos normalizam o nível sérico de cálcio em >70% dos pacientes em 2 a 6 dias. Pamidronato ou ácido zolendrônico foram os mais efetivos⁷³.

Contraindicações e reações adversas

Hipersensibilidade conhecida aos bisfosfonatos:

- Gestação (atravessa a barreira placentária);
- Lactação (encontra-se presente no leite materno), podendo ser usado em casos de hipercalcemia aguda grave com risco de vida;
- Crianças (falta de estudos);
- Hipocalcemia sintomática⁷⁷.

6.7.2. Tipos de bisfosfonatos utilizados

Alendronato: Alendronato de sódio 70 mg/semana e risendronato 35 mg/semana são os bisfosfonatos mais usados em todo o mundo⁷². Estudos com 10 mg/dia ou 70 mg/semana de alendronato, VO, foi associado a uma significativa redução de fratura vertebral, fratura de punho e fratura de quadril^{61,64}.

Etidronato: Terapia com 400 mg/dia, VO, por 2 semanas, seguido por carbonato de cálcio diariamente por 10 semanas (ciclo repetido continuamente). Esse protocolo de tratamento mostrou redução do risco de fratura vertebral em 47%, sem redução significativa de fratura não vertebral⁶⁰.

Risendronato: 5 mg/dia ou 35 mg/semana, VO, em meta-análise de sete estudos, nos quais incluíram 14.049 mulheres em período pós-menopausa, mostrou significativa redução no risco de fratura vertebral, fratura de quadril. O risco de fratura entre as mulheres com baixo risco clínico/densiométrico de fratura não apresentou diferença estatística⁶⁵.

Ibandronato: Terapia com 2,5 mg/dia ou 150 mg/mês, V.O em estudo envolvendo 2.946 mulheres pós-menopausa foi associado a redução do risco de fratura vertebral 50% a 60% após 3 anos de tratamento (NNT=20), entretanto a incidência de fratura não vertebral foi similar entre os dois grupos (tratado e controle)^{68,69}.

Ácido zolendrônico: Terapia com 5 mg endovenoso 1x/ano para mulheres pós-menopausa com alto risco de fratura ou homens e mulheres com fratura de quadril recente, houve redução da fratura vertebral e fratura não vertebral⁶⁷. Em pacientes com hipercalcemia e metástase óssea a dose usada foi de 4 mg associado a quimioterapia⁷⁶.

Pamidronato: Terapia com 90 mg, endovenosa com intervalos de 4 semanas ou 3 semanas se associado a quimioterapia para tratamento de metástase óssea. A dose total de pamidronato dissódico pode ser administrada tanto em infusão única como em infusões múltiplas, durante 2 a 4 dias consecutivos. Para tratamento de hipercalcemia a dose deve ser administrada de acordo com o nível de cálcio sérico total: até 12 mg% indica-se 15-30 mg, 12 a 14 mg% fazer 30 a 60 mg, 14 a 16 mg% fazer 60 a 90 mg e >16 mg% fazer 90 mg de pamidronato tanto para o tratamento inicial como para os tratamentos subsequentes. Uma diminuição significativa no cálcio sérico é geralmente observada em 24 a 48 horas após a administração de pamidronato dissódico, e a normalização é geralmente atingida dentro de 3 a 7 dias.

Se a normocalcemia não for atingida dentro desse período, uma dose adicional pode ser administrada. A duração da resposta pode variar de paciente para paciente, e o tratamento pode ser repetido sempre que houver recorrência da hipercalcemia⁷⁵.

6.7.3. Reações adversas

Intolerância gastrointestinal

O evento adverso mais comum reportado no uso de bisfosfonato oral é relacionado a intolerância gastrointestinal, reportado em mais de 10%^{58,77}.

Úlcera de esôfago

Há reportagem de úlcera de esôfago em casos isolados^{57,77}.

Dor óssea, mialgia, artralgia

Ocorrências ocasionais, geralmente transitória (1%-10%)^{57,77}.

Osteonecrose de mandíbula (odontológica Acrescentar avaliação)

Descrito primariamente em pacientes com câncer que receberam altas dose cumulativas de bisfosfonato intravenoso. A incidência dessa condição é menos de 1/100.000 pessoas tratadas por ano com bisfosfonato oral^{70,77}.

Síndrome gripal

Sintomas semelhantes a um quadro gripal foi descrito em mais de 10% dos pacientes após infusão do ácido zolendrônico e pamidronato, sendo mais proeminente após a dose inicial, ocorre febre nas primeiras 48 horas e são geralmente autolimitada^{60,77}.

Fibrilação atrial

Aumento da incidência de fibrilação atrial entre os pacientes que receberam bisfosfonatos (1,3% vs. 0,5%; NNT para evento = 125)⁶⁶. Reanalisando os dados de 6459 mulheres que rece-

beram alendronato e 15.000 indivíduos que receberam risendronato não foi encontrado fibrilação atrial. O American Food and Drug Administration (FDA) recentemente revisou dados de 19.687 pacientes tratados com bisfosfonados e 18.358 placebo que foram monitorizado por 6 meses a 3 anos. A ocorrência de fibrilação atrial foi rara⁷¹.

Hipocalcemia

Geralmente assintomática, devendo ser monitorizadas após administrações endovenosas de pamidronato ou ácido zolendrônico^{66,71,77}.

6.8. Terapia-alvo

Essa é uma classificação em oncologia que tornou-se possível devido a maturação do conhecimento acerca dos eventos que são responsáveis pelo desenvolvimento do câncer. Entendimento das mudanças genéticas na célula do câncer, a cascata de eventos moleculares que se seguem como uma sequência, e os mecanismos pelos quais esses eventos regulam o crescimento celular e a morte levaram a possibilidade de controle do crescimento do câncer. As novas drogas alvo podem ter múltiplos alvos em um mesmo fármaco que incorpora vários alvos moleculares. Certamente, múltiplos alvos dentro de um único fármaco, tais como VEGF e PDGFR, nas vias angiogênicas prediz grande benefício clínico.

6.8.1. Agentes-alvo moleculares

Fármacos:

- Moduladores de expressão gênica: retinoides;
- Modificação de expressão do receptor de ácido retinóico: tretinoína;
- Inibidor da quinase mTOR: (serina-treonina), temsirolimo e everolimo;
- Inibidor de proteossoma: bortezomibe;
- Inibidor do receptor de tirosina quinase: dasatinibe, erlotinibe, gefitinibe, mesilato de imatinibe, lapatinibe, sorafenibe e sunitinibe.

6.8.2. Indicações

As indicações já aprovadas tecnicamente para a terapia alvo são: leucemia mieloide aguda – M3, câncer de rim, mieloma múltiplo, leucemia mieloide crônica: fases crônica, acelerada e acutizada, câncer de pulmão, câncer de mama, hepatocarcinoma, tumor de estroma gastrointestinal (GIST), câncer de pâncreas, leucemia linfática aguda cromossomo Filadélfia positivo e câncer de tireoide.

6.8.3. Toxicidade e complicações

A terapia alvo possui como principais complicações e toxicidades; mielossupressão e reações cutâneas como rash cutâneo, rash tipo foliculite, pele seca, descamação, prurido e síndromes dolorosas associadas à síndrome mão-pé, artralgia, mialgia, além de fadiga muscular.

7

Dor oncológica em populações especiais

7.1. Analgesia na criança com câncer

Historicamente, de um modo geral, as crianças têm recebido pouco tratamento para controle da dor, bem como, para procedimentos dolorosos¹. O alívio da dor em oncologia pediátrica é um imperativo ético, sendo que os mesmos princípios que regem a analgesia em adultos devem ser seguidos em Pediatria¹.

Crianças são afetadas pelo câncer de maneira nitidamente diferente dos adultos. Tumores sólidos estatisticamente causam diretamente dor com maior frequência que os outros tipos de neoplasia. Os carcinomas, representantes deste grupo de neoplasias sólidas, tão comuns na idade adulta, são raros na infância. As leucemias e os linfomas têm distribuição contrária, vitimando principalmente as crianças. Esses tumores da infância causam diretamente pouca dor, mas requerem, invariavelmente, procedimentos mais dolorosos para diagnóstico, como é o caso das colheitas de líquido cefalorraquidiano e de medula óssea².

O tratamento da dor oncológica em pediatria possui grandes desafios, visto que, nem todos os medicamentos utilizados na população adulta têm a permissão para uso em pediatria, além do que, a própria mudança de faixa etária contribui para alteração da prescrição medicamentosa³.

Os parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos, normalmente, sofrem alterações no decorrer do desenvolvimento infantil, desta forma, recomenda-se que ao ajustar a posologia dos analgésicos, a faixa etária também deve ser levada em consideração. Vide Tabela 1 de fármacos com doses pediátricas de analgésicos e adjuvantes³⁻⁵.

Conforme a faixa etária há dificuldade na obtenção das características da dor, nestas circunstâncias, as avaliações comportamentais representam grande aliado no ajuste da posologia dos analgésicos³⁻⁵.

O tipo, a duração e a localização da dor, peso corporal, quadro clínico, estado de desenvolvimento da criança e fatores genéticos contribuem para as diferentes respostas ao uso dos opioides³⁻⁵.

Essa variabilidade enfatiza a importância da avaliação dinâmica da dor e o ajuste dos regimes analgésicos de acordo com as necessidades individuais.

O tratamento da dor inicia com a explicação sobre os recursos que serão utilizados e combina abordagens físicas e psicológicas, associando-se terapia farmacológica e não farmacológica³⁻⁵.

É importante ter sequência de objetivos bem definidos como:

- Aumentar o tempo de sono livre de dor;

- Aliviar a dor quando a criança está em repouso;
- Aliviar a dor quando a criança está em acordada e ativa.

A resposta à dor depende do desenvolvimento da criança, que pode ser estratificada, conforme a idade (Tabela 1).

O tratamento intervencionista da dor oncológica em crianças pode ser indicado quando o desconforto persiste depois de esgotadas as medidas de controle conservadoras. Na criança, os procedimentos cirúrgicos para alívio da dor oncológica não seguem a tendência que ocorre no tratamento dos adultos. Não é, na maioria delas, possível a realização de procedimentos percutâneos que necessitam da cooperação consciente e lúcida para um bom mapeamento fisiológico e correta seleção dos alvos. Assim sendo, a criança, em geral, é candidata às cirurgias a céu aberto².

7.2. Analgesia no idoso com câncer

Define-se envelhecimento como redução gradual da função tecidual e orgânica por razões genéticas (DNA e RNA), mau funcionamento no metabolismo celular que ocorre ao longo do tempo. As enfermidades relacionadas à idade são geralmente as doenças degenerativas, tais como aterosclerose, hipertensão arterial e a osteoartrite. Essas acentuarão os efeitos do envelhecimento e poderão encurtar a expectativa de vida. Tanto o envelhecimento quanto

as enfermidades relacionadas à idade associam-se à diminuição das reservas orgânicas que variam com fatores genéticos, ambientais, sociais e a presença de doenças⁵⁻⁹.

Em idosos frágeis nota-se grande variabilidade entre indivíduos, observado pelo largo espectro das funções orgânicas e teciduais. As faixas etárias de um mesmo grupo tornam-se distintas gradativamente, quando comparadas com os jovens. Isto significa que os profissionais da área da saúde têm dificuldade de generalizar ou de usar um rígido esquema de tratamento de saúde. Faz-se necessário individualizar o delineamento terapêutico a que se propõe. O perfil do paciente rotulado como “idoso” geralmente associa-se ao estilo de vida pernicioso, que inclui o uso de bebidas alcoólicas, tabagismo, abuso de drogas, sedentarismo, má nutrição, isto é, o excesso ou a falta de nutrientes^{8,9}.

O efeito das doenças degenerativas no vigor, ao envelhecer, que é definido como medida de redução na capacidade de se exercitar, mobilizar-se e nas funções fisiológicas é da redução gradual seguida pela rápida queda no final da vida. Um aumento da fragilidade, isto é o oposto do vigor, quase sempre está associado ao aumento proporcional da dor relacionada à enfermidade. Entretanto o tratamento da dor deve levar em consideração as mudanças nas alterações fisiológicas individuais que ocorrem com o envelhecimento em atenção à capacidade de resposta do organismo na presença de fármacos^{8,9}.

Tabela 1 - Resposta à dor, de acordo com o desenvolvimento

Idade	Resposta	
Lactente	< 6 meses	Sem expressão antecipada de medo. O nível de ansiedade reflete o dos pais. Medo antecipado de experiências dolorosas começa a se desenvolver.
	6 a 18 meses	
Pré-escolar	18 a 24 meses	Verbalização. Crianças expressam dor com palavras como “dodói” e machuca. Localização e identificação de causas externas. Crianças são mais capazes de estimar sua dor, mas continuam dependentes de dados visuais para localização e são incapazes de entender uma razão para a dor.
	3 anos	
Escolar	5 a 7 anos	Cooperação. As crianças melhoram sua capacidade de entender a dor, podem localizá-la e também podem colaborar.

Tabela 2 - Fármacos com doses pediátricas de analgésicos e adjuvantes

Doses pediátricas	
Alfa₂-agonistas	
Clonidina 0,10 mg/cp e 0,15 mg/cp	Oral: 3-5 mcg/kg/dia dividido em 3 a 4 doses
Dexmedetomidina	Intravenoso: 0,3 a 0,7 mcg/kg/h – i.v. contínuo
Anticolinérgicos	
Atropina	Intravenoso: 0,01 a 0,02 mg/kg (mínimo 0,1 mg/dose)
Glicopirrolato	Intravenoso: 0,005 mg/kg
Escopolamina	Intravenoso, Intramuscular: 0,1 mg/kg
Antieméticos	
Metoclopramida	Lactentes e crianças: 0,1 a 0,2 mg/kg/dose até quatro vezes ao dia i.v., i.m., v.o. Dose máxima: 0,8 mg/kg/24h. Acima de 14 anos: 10 mg quatro vezes ao dia. Ajustar a dose na insuficiência renal.
Ondansetrona	Dose Oral: Crianças - baseada área superfície corporal: <0,3 m ² : 1 mg 3 vezes ao dia, se náuseas 0,3 a 0,6 m ² : 2 mg 3 vezes ao dia se náuseas 0,6 a 1 m ² : 3 mg 3 vezes ao dia, se náuseas Dose Oral, baseada na idade: <4 anos: use a dose baseada na área superfície corporal 4-11 anos: 4 mg 3 vezes ao dia, se náuseas ≥12 anos: 8 mg 3 vezes ao dia, se náuseas Intravenoso: Medicamentos moderadamente emetogênicos: 0,15 mg/kg/dose, 30 min antes, 4h e 8h depois, da administração do medicamento emetogênico. Repetir a mesma dose a cada 4 horas se náuseas. Medicamentos altamente emetogênicos: 0,45 mg/kg/dose 30 min antes da administração do medicamento emetogênico. Depois, 0,15 mg/kg/dose a cada 4 horas se náuseas. Dose máxima 32 mg/dose.
Anti-histamínicos	
Difenidramina	Oral, i.v., i.m.: 5mg/kg/24h dividido em 4 tomadas. Dose Máxima: 300 mg
Hidroxizine	Oral: 2 mg/kg/24h dividido 3 a 4 tomadas I.M.: 0,5-1 mg/kg/dose a cada 4 a 6 horas. Dose Máxima: 50 mg
Antidepressivos	
Amitriptilina 25 mg/cp	Dose inicial 0,2- 0,5 mg/kg v.o. à noite Manutenção: 0,2-3 mg/kg v.o.

7.2.1. Efeitos fisiológicos sobre a farmacocinética e a farmacodinâmica no idoso

O envelhecimento altera a composição orgânica, tanto dos tecidos quanto dos órgãos⁵⁻⁷. Em ambos, isto resulta em alterações, como os tecidos vão manipular os medicamentos, isto é,

farmacocinética e também como os fármacos irão afetar o organismo (farmacodinâmica). Estas alterações mostram as variações individuais e há poucos estudos que nos forneça subsídios para dar valores específicos como referência^{8,9}.

Tabela 2 - Fármacos com doses pediátricas de analgésicos e adjuvantes (continuação)

Doses pediátricas	
Anticonvulsivantes	
Ácido valpróico, divalproato de sódio 250 mg/cp	Dose inicial: 10 a 15 mg/kg/24h v.o.; Aumento: doses semanais 5 a 10 mg/kg/24h em intervalos semanais até a dose máxima de 60 mg/kg/24h v.o.
Carbamazepina 200 mg/cp, 100 mg/5ml	Abaixo de 6 anos: Dose inicial: 10 a 20 mg/kg/24h dividido em 2 a 3 tomadas. Aumento da dose de 5 a 7 dias até 35 mg/kg/24h. 6-12 anos: Dose inicial: 10 mg/kg/24h v.o. dividido em 2 tomadas dose máxima de 100 mg/dose duas vezes ao dia. Dose de Manutenção: 20 a 30 mg/kg/24h v.o. de duas a quatro tomadas ao dia. Dose máxima de 1000mg/24h Acima 12 anos: Dose inicial: 200 mg v.o. 2 vezes ao dia Dose de Manutenção: 800 a 1200mg/24h mg/kg/24h v.o. de duas a quatro tomadas ao dia. Dose máxima: Crianças 12-15 anos: 1000 mg/24h Crianças > 15 anos: 1200 mg/24h Adultos: 1,6 a 2,4g/24h
Fenitoína 100 mg/ml	Dose de ataque para todas as idades: 15 a 20 mg/kg i.v. Dose Máxima: 1500 mg/24h Dose de manutenção como anticonvulsivante iniciar com 5 mg/kg/24h v.o. ou i.v. dividido em 2 a 3 tomadas. 6 meses a 3 anos: 8 a 10 mg/kg/24h 4 a 6 anos: 7,5 a 9 mg/kg/24h 7 a 9 anos: 7 a 8 mg/kg/24h 10 a 16 anos: 6 a 7 mg/kg/24h
Gabapentina 300 mg/cp e 400 mg/cp Solução oral: 250 mg/5 ml	Convulsões: Crianças 3-12 anos – Oral – Dia 1: 10-15 mg/kg/24h dividido em 4 tomadas, aumento gradativo em 3 dias conforme idade: 3 a 4 anos: 40 mg/kg/24h dividido em 3 tomadas e ≥ 5-12 anos: 25 a 35 mg/kg/24h também em 3 tomadas. Há boa tolerância até 50 mg/kg/24 h. Acima de 12 anos e adultos, iniciar 300 mg 3 vezes ao dia e se necessário aumente p/ 1800 mg/24h, dividido em 3 tomadas. Dose máxima 3,6g/24h. Dor: Crianças – Oral: Dia 1: 5 mg/kg/dose ao deitar; Dia 2: 5mg/kg/dose duas vezes ao dia.; Dia 3: 5 mg/kg/dose três vezes ao dia. Ajustar a dose ao efeito. Variação usual da dose: 8 a 35 mg/kg/24h. Ajustar a dose na insuficiência renal.

7.2.1.1. Alterações farmacocinéticas

- Redução da água corpórea e do compartimento do fluido extracelular. Isto se deve:
 - Redução da função renal associada ao envelhecimento;

- Redução do apetite e da sede;
- Redução voluntária da ingestão de líquido, em geral, por depressão ou prostatismo.

Os efeitos da redução da água corporal total

Tabela 2 - Fármacos com doses pediátricas de analgésicos e adjuvantes (continuação)

Doses pediátricas	
Benzodiazepínicos / ansiolíticos / anticonvulsivantes	
Diazepam	Intravenoso: Dose inicial: 0,2-0,3 mg/kg; incrementos: 0,1 mg/kg, i.v., a cada 1 min, Máximo 0,6 mg/kg no período de 8 h Oral: 0,12 a 0,8 mg/kg/24h a cada 6 a 8 h Retal: o mesmo i.v., 0,5 mg/kg/dose, seguido por 0,25 mg/kg/dose em 10 min, se necessário.
Midazolam	Oral: 0,25-0,5 mg/kg - 20-30 min de antecedência Intravenoso: incrementos 0,05 mg/kg a cada 10-15 segundos, máximo 0,3 mg/kg
Corticoides	
Dexametasona	Antiemético: Dose inicial: 10 mg/m ² /dose i.v.. Dose máxima 20 mg. Dose subsequente: 5 mg/m ² /dose i.v.. Anti-inflamatório: 0,08 a 0,3 mg/kg/24h, v.o., i.v. i.m. dividido em duas a quatro tomadas Compressão da medula espinhal com anormalidades neurológicas: Crianças: 2 mg/kg/24h i.v. dividido em 4 tomadas
Metilprednisolona	Intravenoso ou Oral: 0,5 a 1,7 mg/kg/24h dividido em 2 a 4 tomadas
Prednisona	Oral: 0,5 a 2 mg/kg/24h uma vez ao dia ou fracionado em 2 tomadas
Diuréticos	
Furosemida	Intravenoso: Neonatos: 0,5 a 1 mg/kg/dose a cada 8 a 24 horas. Dose máxima 2 mg/kg/dose. Lactentes e crianças: 0,5 a 2 mg/kg/dose a cada 6 a 12 horas. Oral: Neonato 1 a 4 mg/kg/dose 1 a 2 vezes ao dia. Lactente e crianças: 1 a 6 mg/kg/dose: a 12 a 24h
Manitol	Intravenoso: Dose inicial: 0,2 a 1 g/kg/dose. Manutenção: 0,25 a 0,5 g/kg/dose a cada 4 a 6 horas. Para edema cerebral: 0,25 g/kg/dose i.v., podendo aumentar gradativamente para 1 g/kg/dose. Pode-se administrar furosemida 1mg/kg con comitantemente. A redução da PIC ocorre em 15 min e dura de 3 a 6 horas.
Neurolépticos/ sedativos	
Droperidol	Intravenoso: 0,03-0,075 mg/kg/dose, em 2 a 5 min, se necessário pode-se administrar 0,1 a 0,15 mg/kg/dose. Dose máxima inicial: 0,1 mg/kg/dose e dose máxima subsequente: 2,5 mg/dose. Antiemético: Se necessário a cada 3 a 4 horas Sedação: Repetir a dose em 15 a 30 min se necessário
Haloperidol	Crianças 3 a 12 anos: Oral: 0,025 a 0,05 mg/kg/24h dividido em 2 a 3 tomadas. Dose máxima: 0,15 mg/kg/24h

são: diminuição do volume de distribuição dos fármacos hidrossolúveis, alterando os o nível de atividade. Importantes efeitos adversos incluem possibilidade da sobredose de morfina, devido

ao aumento da fração livre do fármaco nos sítios de ação.

- Redução da albumina sérica e aumento da alfa1-glicoproteína ácida. Isto se deve à exa-

Tabela 2 - Fármacos com doses pediátricas de analgésicos e adjuvantes (continuação)

Doses pediátricas	
Outros	
Baclofeno	< 2 anos: 10 a 20 mg/24h, dividido em 3 doses. Aumentar gradativamente a cada 3 dias, incrementos de 5 a 15 mg/d até o máximo de 40 mg/d. 2 a 7 anos: 20 a 30 mg/24h, dividido em 3 doses. Aumentar gradativamente a cada 3 dias, incrementos de 5 a 15 mg/d até o máximo de 60 mg/d. ≥8anos: 30 a 40 mg/d, dividido em 3 doses. Aumentar gradativamente a cada 3 dias, incrementos de 5 a 15 mg/d até o máximo de 120 mg/d.
Omeprazol 20 mg/cp	Oral: 1 mg/kg/24h dividido em 2 tomadas
Hipnóticos	
Cetamina	Oral: 5 mg/kg, 20-30 min antecedência Intramuscular: 2-10 mg/kg Intravenoso.: 0,25 a 0,5 mg/kg, incrementos 0,5 mg/kg a cada 1 min Infusão: 10-50 mcg/kg/min Apenas como inibidor receptor NMDA, sem induzir, à hipnose: 1 mg/kg/24h, i.v., em bomba de infusão, correr em 10 h
Hidrato de cloral	Oral:15-50 mg/kg/dose - 20-30 min antecedência
Propofol	Intravenoso: 2 a 3 mg/kg
Tiopental sódico	Intravenoso: 2 a 6 mg/kg Sedação Profunda - Crianças - 30 mg/kg via retal. Dose máxima: 1g/dose Ajustar a dose na insuficiência renal
Antagonistas	
Flumazenil	Dose inicial: 5 mcg/kg, i.v., repetidos a cada min Máximo: 40 mcg/kg
Naloxona (ação curta)	2-4 mcg/kg i.v. com incremento de 10mcg/kg Manutenção: 10 mcg/kg/h i.v. Emergência: 10 mcg/kg i.m.
Outros analgésicos	
Dipirona	30 mg/kg/dose a cada 6h
Paracetamol	Oral: dose inicial 20 mg/kg, depois 15 mg/kg 4-6 h máximo 90 mg/kg/d ou 60 mg/kg/d neonatos. Retal: dose inicial 30-45 mg/kg (20 mg/kg neonatos), então 20 mg/kg a cada 6-8h máximo de 90 mg/kg/d em neonatos

cerbação de doença aguda ou desnutrição, alterando níveis do fármaco ligado à proteína. Significantes efeitos adversos ocorrem com fármacos frequentemente ligados à albumina, como exemplo, os anti-inflamatórios não hormonais, AINH.

- Redução da perfusão tecidual e do fluxo sanguíneo, que consequentemente reduz:
 - Débito cardíaco (secundário à redução

da frequência cardíaca e da fração de ejeção);

- Circulação, consequente à doença arterial;
- Autoregulação.

Isto influenciará a velocidade de recaptação e do aumento da concentração do medicamento no órgão-alvo.

- Aumento da gordura, com redução da mas-

Tabela 2 - Fármacos com doses pediátricas de analgésicos e adjuvantes (continuação)

Doses pediátricas	
AINH	
Cetorolaco	I.M. ou I.V. 0,5 mg/kg a cada 6 h. Dose máxima 120 mg a cada 24h
Diclofenaco	Oral: 1 mg/kg a cada 8 h
Ibuprofeno	Oral: 10 mg/kg a cada 6 h
Naproxeno	Oral: 5 mg/kg a cada 12 h
Opioides	
Codeína	Oral, i.v.: 0,5 a 1 mg/kg/dose a cada 4 a 6 h. Dose máxima: 60 mg/dose
Tramadol	Oral ou i.v. 1 a 2 mg/kg/dose a cada 4 a 6 h
Metadona	Crianças: 0,7 mg/kg/24h dividido em 4 a 6 h. Ajustar a dose conforme tolerância
Morfina	Intravenoso: 0,1 a 0,2 mg/kg/dose a cada 4 a 6 horas ou 10 a 30 mcg/kg/h. Oral (cp de liberação rápida): 0,15 a 0,3 mg/kg/dose a cada 3 ou 4h. Ajustar a dose conforme tolerância, pois, pacientes usuários crônicos de opioides podem requer doses mais elevadas. Reduzir a dose na insuficiência renal pelo acúmulo metabólito ativo. Biodisponibilidade oral de 33%. Necessita de redução de um terço da dose, quando for convertida da via oral para a via intravenosa
Hidromorfona	Oral: 0,03 a 0,08 mg/kg/dose a 4 a 6 h. Dose máxima: 5 mg/dose
Fentanil 50 mcg/ml ou transdérmico (25 mcg/h ou 50 mcg/h)	Crianças de 1 a 12 anos: Intravenoso: 0,5 a 3 mcg/kg/dose, Crianças 18 a 36 meses podem requerer doses mais elevadas: 2 a 3 mcg/kg/dose

sa corpórea, resulta no aumento do volume de distribuição para os fármacos lipossolúveis, prolongando sua meia-vida de eliminação. Então podem ocorrer efeitos adversos dos medicamentos lipossolúveis, como exemplos: fentanila e diamorfina.

- Alterações na função hepática:
 - Há redução tanto da massa hepática quanto do fluxo sanguíneo, que acarretam redução na velocidade de eliminação dos fármacos que possuem elevada taxa de clareamento, por exemplo, lido-caína;
 - Redução do metabolismo oxidativo de muitos fármacos, pelas enzimas do citocromo (CYP) P450. O clareamento tipicamente diminui 30% a 40% daqueles fármacos dependentes deste sistema metabólico. Destacam-se opioides como morfina, petidina, bem como AINH, por exemplo, ibuprofeno e o naproxeno. Desta forma, a velocidade de metabolização pode variar bastante entre os indivíduos da mesma faixa etária, sinalizando, a necessidade de titulação individual destes medicamentos⁵⁻¹⁰;
- Medicamentos que exigem metabolismo complexo em vários estágios, por exemplo, amitriptilina, são particularmente ilustrativos para demonstrar a variação farmacocinética do idoso. Vias metabólicas mais simples como a conjugação são menos afetadas pelo envelhecimento.
- Alterações na função renal:
 - Significativa redução tanto da massa renal quanto do fluxo sanguíneo cortical renal, com consequente queda da taxa de filtração glomerular.
 - Redução da depuração da creatinina abaixo de 30 ml/min, reduz, significati-

vamente, a excreção renal. Este fato é relevante para metabólitos que podem se acumular, por exemplo, a nor-petidina, que é metabólito tóxico da petidina. A neurotoxicidade da normeperidina está elevada no idoso, observada pelo coma e convulsões.

7.2.1.2. Alterações farmacodinâmicas

Com o envelhecimento há alterações:

- Receptores: diminuem em número e na atividade;
- Sistema nervoso neurovegetativo em particular:
 - Aumento na circulação das catecolaminas;
 - Aumento do tônus parassimpático;
 - Regulação descendente da função dos receptores adrenérgicos periféricos;
 - Redução da resposta vasomotora;
- Atividade Neural: incluindo a perda de células neuronais e do limiar químico, isto é, a liberação e a produção de transmissores. Estas modificações na reduzida coordenação e integração do sistema nervoso periférico, que pode estar exacerbado por agentes neuroativos;
- Sistema nervoso central - Há redução do volume de células ativas, comprometimento da sinaptogênese, redução da perfusão vascular encefálica, tornando os idosos mais sensíveis aos opioides, neurolépticos e anti-convulsivantes^{10,11}.

É interessante notar que mesmo com todas as alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas aqui delineadas, estudos experimentais em humanos sugerem que a sensação dolorosa é pouco alterada pelo envelhecimento, mas que podem ser modificadas pela disfunção psicomotora.

7.2.2. Abordagem da dor no idoso

Há fatores que dificultam a abordagem da dor no idoso, dentre eles, destacam-se:

A. Comunicação:

- Dificuldade na audição;
- Problemas visuais;
- Mudanças culturais com o tempo;
- Anormalidades cognitivas e comportamentais.

B. *Presença de múltiplas dores*: Isto é, antes do câncer, o paciente já sofria de dor, geralmente, osteoarticular.

C. *Avaliação da Dor*: levar em consideração a capacidade do idoso se expressar, isto é, localizar e discriminar as características da dor, bem como sua intensidade. Além disso, interpretar as mudanças comportamentais que decorrem da evolução do câncer em estágio avançado e diferenciá-las dos processos degenerativos. Ouvir o que o cuidador relata a respeito da dor e do seu controle, conferir se a administração medicamentosa está correta^{10,11}.

7.2.3. Recomendações no tratamento da dor do idoso

- A abordagem deve enfatizar:
 - O registro dos eventos que conduzem a queixa atual da dor;
 - Estabelecer um diagnóstico, um plano de cuidado, bem como delineamento do prognóstico.
- Os riscos e benefícios das várias abordagens e das opções de tratamento devem ser discutidos com o paciente e sua família, com consideração pelas preferências do paciente e da família no delineamento de estratégia para o tratamento antálgico.
- Pacientes com dor persistente devem ser reavaliados regularmente para melhorar a estratégia utilizada e reduzir as complicações^{3,8,9}.

7.2.4. Dor e tratamento cirúrgico no idoso

Muitas vezes o paciente oncológico idoso precisa ser submetido a procedimentos cirúrgicos de repetição.

Demonstrou-se que o tratamento insuficiente da dor no idoso pode acarretar sérios problemas, dentre eles, destacam-se:

- Complicações fisiológicas: ex.: perda e fraqueza muscular;
- Prejuízos psicossociais: ex.: ansiedade e depressão;
- Diminuição na qualidade de vida: ex.: sociofobia e inatividade.

Estes critérios representam pontos-chaves que devem ser considerados no tratamento da dor no idoso. Recomenda-se evitar dor iatrogênica, por exemplo, a pós-operatória, para se minimizar o estresse do paciente e otimizar sua recuperação.

Quanto ao controle, o básico inclui:

- Ingestão oral: ex.: alimentos, líquidos, medicação;
- Excreções: ex.: função vesical e intestinal;
- Suporte social: ex.: encorajar a mobilização e a estimulação cognitiva;

A individualização dos protocolos de controle da dor leva em consideração:

- Doenças associadas: ex.: osteoartrite, necessidade do uso da analgesia controlada pelo paciente (ACP);
- Polifarmácia:
 - Checar todas as prescrições e evidenciar potenciais riscos de interação farmacológica. Ex.: amitriptilina e azatioprina (elevação das enzimas hepáticas). Frequentemente os idosos são cuidados, concomitantemente, por médicos de diferentes especialidades: conferir as receitas dos outros médicos, sempre que possível;
 - As dificuldades cognitivas e decorrentes da comunicação podem dificultar a adaptação ao tratamento proposto;
- As funções do sistema nervoso central devem ser avaliadas e os fármacos que possuem ação neste local devem ser titulados;
- Monitorizar regularmente as funções hepática e renal.

Manual de Conduta Institucional de Controle da Dor:

- Levantar em consideração os medicamentos analgésicos que o paciente já fazia uso previamente. Ajustar a quantidade de opioide, conforme a intensidade da tolerância pré-existente. Evitar consequências como a síndrome de abstinência, no período pós-operatório de pacientes que já faziam uso de opioides;
- Uso de técnicas anestésicas regionais reduz efeitos sistêmicos. Ex.: depressão respiratória e os vômitos induzidos pelos opioides;
- Abordagem regular das náuseas e vômitos;
- Prescrição regular de analgésicos;
- Manutenção da motilidade intestinal (laxativos)⁸⁻¹¹.

7.3. Analgesia no dependente químico

Os doentes em uso de opioides por longo período, normalmente apresentam dependência física (tolerância) a esses fármacos, que não pode ser confundida com dependência química (vício).

- *Vício*: É uma doença primária, crônica, neurológica, cujos fatores ambientais influenciam seu desenvolvimento e suas manifestações¹².
- *Tolerância*: É um estado de adaptação no qual a exposição à droga induz mudanças que resultam na diminuição de um ou mais dos seus efeitos com o passar do tempo¹².

Critérios diagnósticos para o vício¹³

- Consumo frequente em quantidades maiores/durante períodos mais longos.
- Esforços sem sucesso para eliminar/controlar o uso da substância.
- Grandes quantidades de tempo despendido para obtenção da substância e na recuperação de seus efeitos.
- Abandono de importantes atividades sociais, ocupacionais, ou recreativas em função da substância.

- Uso contínuo, apesar do conhecimento do problema persistente, recorrente físico ou psicológico que tenha sido causado ou exacerbado pela substância.

O uso abusivo das drogas lícitas e das ilícitas é pouco diagnosticado geralmente nos pacientes, sendo tal diagnóstico relevante, pois tal fato dificulta o tratamento da dor.

Nosso alvo é o doente com dor crônica oncológica e usuário de drogas.

Aproximadamente 50% a 65% dos doentes que morrem em decorrência ao câncer, viverão pelo menos dois anos, tempo suficiente para aqueles com história prévia de vício tornarem-se usuários problemáticos^{14,15}.

Aproximadamente 90% das adições manifestam-se ao redor dos 35 anos. Normalmente, os doentes com câncer são mais velhos, portanto, estão fora dessa janela de risco quando se tornam cientes do diagnóstico. Porém, temos que ter em mente que doentes mais jovens são particularmente um grupo vulnerável, devido à faixa etária epidemiologicamente mais suscetível¹⁶⁻¹⁸.

7.3.2. Avaliação dos doentes portadores de dor crônica oncológica e usuários de drogas^{19,20}.

Deve-se avaliar detalhadamente, considerando o padrão de uso, os efeitos positivos e negativos das substâncias usadas lícitas e ilícitas.

De um modo geral, os doentes com dependência química negam essa situação, portanto, as informações colhidas através dos familiares são muito importantes para que se estabeleça um plano terapêutico, e a avaliação do estado motivacional deve ser prévia a qualquer terapêutica instituída.

A colocação dos benefícios, dos limites e das condições necessárias para que o tratamento seja iniciado, deve ser muito clara para os pacientes e familiares.

7.3.3. Fatores de risco

Os fatores de risco para o vício são multifatoriais e devem ser amplamente avaliados para estabelecermos em qual categoria o doente se encontra, antes de iniciarmos o tratamento.

Vários questionários são encontrados na literatura, dentre eles, o abaixo é muito fácil e prático na avaliação desses doentes (ORT)²¹.

Histórico familiar (pais e irmãos)	Homens	Mulheres
Abuso de álcool	(3)	(1)
Uso de droga ilícita	(3)	(2)
Abuso de droga lícita	(4)	(4)
Histórico pessoal		
Abuso de álcool	(3)	(3)
Uso de droga ilícita	(4)	(4)
Abuso de droga lícita	(5)	(5)
Saúde mental		
Diagnóstico de depressão	(1)	(1)
Doença psiquiátrica preexistente	(2)	(2)
Outros		
Idade entre 16-45 anos	(1)	(1)
História de abuso sexual na pré-adolescência	(0)	(3)
Total:		

Observação: O álcool, tabaco e as drogas ilícitas são normalmente utilizados por algumas pessoas, no intuito de minimizar os fatores estressores da vida, portanto são também conhecidas por “enfrentamento químico” Pacientes com essa tendência apresentam maiores sintomas de estresse²².

7.3.4. Tratamento

Alguns fatores modulam o limiar doloroso, tais como, ansiedade, depressão, insônia, desconforto físico, fadiga e isolamento.

O acompanhamento psiquiátrico desses doentes é fundamental, e o uso de medicamentos para o tratamento desses sintomas, como, por exemplo, antidepressivos, benzodiazepínicos, relaxantes musculares, psicoestimulantes,

deve ser considerado, tendo-se em mente a interação medicamentosa com o opioide.

A liberação do opioide e desses outros medicamentos deve estar vinculada a este acompanhamento. O opioide de escolha para tratar tais doentes é a metadona, com avaliações frequentes do quadro doloroso²⁶. O uso dos medicamentos coadjuvantes e também os bloqueios neurolíticos são de suma importância no sucesso do tratamento.

Observação: Para doentes que faziam uso crônico de opioide, recomenda-se o emprego das formulações de liberação lenta (ex.: oxycodona LC, morfina LC) e adesivos (fentanil transdérmico), metadona e hidromorfona^{20,23}.

Todos os doentes devem ser frequentemente avaliados, com controle rigoroso da quantidade de medicação liberada e testes de urina frequentes¹⁶. Além disso, devem ser acompanhados por um grupo multidisciplinar de tratamento de dor, devido à complexidade desses casos. Além do acompanhamento psiquiátrico e do serviço social, eles devem ter acesso à fisioterapia, terapia ocupacional, terapia cognitiva e comportamental, para obtermos máximos resultados com mínimos danos²⁴⁻²⁸

Referências bibliográficas

1. Yaster, M, Krane, EJ, Kaplan, RF, Coté, CJ, Lappe, DG, Pediatric Pain Management and Sedation Handbook, Mosby, 1997, USA.
2. Oliveira Jr JO. Dor em oncopediatria. In: Furrer AA, Osório CAM, Rondinelli PIP e Sanematsu Jr PI (eds): Neurologia oncológica pediátrica. 38:413-440; 2003.
3. Donnelly, AJ, Baughman, VL, Gonzales, JP, Golembiewski, J, Tomsik, EA, Anesthesiology & Critical Care Drug Handbook, Lexi-Comp, 8th Ed 2008, USA.
4. Robertson, J, Shilkofski, N, Manual Harriet Lane de Pediatria. Children's Medical and Surgical Center of the Johns Hopkins Hospital. Mosby-Elsevier, Tradução da 17^a Ed 2006.
5. Morton, NS, Acute Paediatric Pain Management. A practical guide. W.B.Saunders, 1st Ed 1998.
6. Nogueira MN & Oliveira Jr JO. Dor: avaliação e condutas terapêuticas. In: Netto MP, Brito FC e Giacaglia LR (ed) Tratado de medicina de urgência do idoso. 7:75-86; 2010.
7. Oliveira Jr JO & Nogueira MN. Dor em geriatria. In: Netto MP, Brito FC (ed) Urgências em geriatria. 34: 419-430; 2001.
8. Oliveira Jr JO & Nogueira MN. A dor em emergências. In: Paes Jr J & Giavina-Bianchi P (ed) Urgências em geriatria. 33: 277-287; 2003.
9. Mace SE, Ducharme J, Murphy MF. Pain Management and sedation. Emergency Department Management. Mc Graw-Hill Medical publishing Division, 1st Ed 2006.
10. Ferrel BA. Pain management. Clin Geriatr Med 2000;16(4): 853- 874.
11. Harkins SW, Price DD, Maretelli M. Effects of age on pain perception: thermo nociception. J. Gerontol. 1986;41(1):58-63.
12. Caterino JM, Emond JA, Camargo Jr. CA, Inappropriate medication administration to the acutely-ill elderly population: a nationwide emergency department study. J Amer. Geriatric Society 2004;52:1847-1855.
13. Diagnostic and Statistical Manual of Disorders. 4th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2000
14. (2)- Diagnostic and Statistical Manual of Disorders. 4th ed. Washington, American Psychiatric Association; 1994
15. Passik SD, Olden M, Kirsh KL, and Portenoy RK: Substance abuse issues in palliative care. In Principles and Practice of Palliative Care and Supportive Oncology, edn 3. Edited by Berger AM, Portenoy RK, Weismann DE. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins; 2007:593-603.
16. Colliver JD, Kopstein AN: Trends in cocaine abuse reflected in emergency room episodes reported to DAWN. Drug abuse Warning Network. Public Health Rep 1991, 106:59-68
17. Diagnostic and Statistical Manual of Disorders. 3th ed. Washington DC, American Psychiatric Association; 1993
18. United States Department of Health and Human Services: The National Survey on Drug Use and Health (NSDUH) Report: Patterns and Trends in Nonmedical Prescription Pain Reliever Use: 2002 to 2005. Disponível em <http://www.oas.samhsa.gov/2k7/pain/pain.htm>.
19. Passik SD, Kirsh KL: Forget the recipes: let's talk data. Pain Medicine 2008, 9:261-265.
20. Trescot AM, Boswell MV, Atri SL, et al. Opioid guidelines in the management of chronic noncancer pain. Pain Physician. 2006; 9(1): 1-39. Disponível em: <http://www.painphysicianjournal.com/2006/january/2006;9;1-40>.
21. Actiq (fentanyl Transmucosal lozenge) prescribing information. phalon.2009. Disponível em: <http://www.actiq.com/pdf/actiq-package-insert-4-5-07.pdf>.
22. Passik SD, Kirsh KL, Casper D. Addiction-related assessment tools and pain management: instruments for screening, treatment planning, and monitoring compliance. Pain Med. 2008; 9(2):s145-66.
23. Strasser F, Walker P, Bruera E: Palliative pain management: When both pain and suffering hurt. J Palliate Care 2005; 2:69-79.
24. Prescription drugs: oxycontin abuse and diversion and efforts to address the problem. GAO-04-110. December 2003. Disponível em: <http://www.gao.gov/new.items/d04110.pdf>.
25. Kleber HD, Weiss RD, Anton RF, ET al. Practice guideline for the treatment of patients with substance use disorders, 2nd ed. Disponível em: <http://www.psychiatryonline.com/practice/pracGuide/pracGuideChapToc-5.aspx>.
26. Introduction to Magellan's Adopted Clinical Practice Guidelines for the Assessment and Treatment of Patients with Substance Use Disorders.
27. Kleber HD, Connery HS. Guideline watch. Practice guideline for the treatment of patients with substance use disorders, 2nd ed
28. National Institute on Drug Abuse. Treatment approaches for drug addiction. Revised June 2008.

8

Situações difíceis na dor oncológica

8.1. Dor neuropática

8.1.1. Diagnóstico

O termo dor neuropática refere-se a dor que surge como consequência direta de doenças ou de lesão afetando o sistema somatosensitivo¹. Essa síndrome é de difícil manuseio clínico e um grande desafio para a equipe de saúde. A prevalência de dor neuropática no câncer está em torno de 9% a 31%, podendo chegar a 36% a de componente mistos, neuropático e inflamatório².

A dor neuropática pode ser decorrente da compressão do nervo, da infiltração do tumor ou secundária a alterações neuronais relacionadas à progressão da doença ou da resposta inflamatória. Isso causa mudança do pH (acidose tissular) e liberação de várias substâncias, incluindo as citocinas ou quimiocinas que ativam o nervo. Além disso, os pacientes debilitados estão mais vulneráveis a infecção por fungos, bactérias ou a reativação de viroses (Herpes Zooster) que podem provocar lesão do nervo ou aumentar a excitabilidade nervosa. Ainda, a dor neuropática decorrente do tratamento do câncer (cirurgia, quimioterapia, radioterapia) possui frequência em torno de 19%.

Fármacos como o paclitaxel, docetaxel, vincristina, cisplatina e bortezomibe, oxaliplatina,

lenalidomida, talidomida e epotilona provocam neuropatia sensorial, com perda de fibras nervosas, degeneração do axônio e da mielina. A incidência e a intensidade da neuropatia dependem da técnica de administração dos quimioterápicos, da combinação de fármacos, da dose e dos intervalos entre as aplicações. Também, quando há comprometimento do gânglio da raiz dorsal (neuronopatia) o prognóstico neurológico é pior que quando a lesão é do axônio³. A cirurgia pode lesar diretamente o nervo e a radioterapia provocar fibrose da fibra ou plexo nervoso favorecendo a ocorrência de dor neuropática (Tabela 1).

As lesões por compressão tumoral podem causar várias síndromes (Tabela 2). A plexopatia cérvico-braquial é decorrente da compressão direta das estruturas ganglionares, como nos linfomas e câncer dos tecidos moles. As massas tumorais crânio-cervicais comprometem o plexo cervical superior (C5-C6), levando a sintomatologia proximal ao nível do membro superior homolateral. Alguns estudos sugerem que 15% a 20% dos pacientes com câncer de mama podem desenvolver plexopatia braquial, e 30% a 40% desses casos é decorrente de invasão direta do tumor⁴. Por outro lado, os tumores do ápice pulmonar comprometem as fibras inferiores (C7, C8, T1) com sintomatologia no quarto

Tabela 1 - Dor neuropática relacionado ao tratamento do câncer

Tratamento	Mecanismo	Clínica
Cirurgia	Amputação / ablação	Dor fantasma Dor no coto de amputação Dor cicatricial
	Toracotomia Cervicotomia Ressecção ganglionar	Neuralgia intercostal Plexopatia cervical Nervo intercostobraquial Tronco nervoso
Quimioterapia	Extravasamento do fármaco Neurotoxicidade	Mononeuropatia Polineuropatia
Radioterapia	Irradiação cervical	Plexopatia por fibrose Plexopatia transitória Plexopatia isquêmica aguda
	Irradiação periférica	Todos os troncos nervosos

Tabela 2 - Neuropatias relacionadas à neoplasia

Mecanismo	Nível de lesão	Expressão clínica
Invasão direta tumoral	Plexopatia	Cérvico-braquial Superior Inferior Lombo-sacra Superior Inferior
	Radicular	N. obturador N. crural ou ciático N. cutâneo- lateral da coxa N. cubital ou radial N. intercostal N. intercostobraquial N. trigêmeo
	Sistema nervoso central	Medula espinhal Tálamo
Metástases	Ossos vertebrais	Neuralgia radicular Compressão medular
	Costelas	Nervo intercostal
	Ossos longos	Tronco nervoso
	Viscerais	Plexopatias
	Adenopatias	Plexopatias
	Cerebrais	Dor central
	Meningite carcinomatosa	Poliradiculopatias
Paraneoplásica	Polineuropatias	Sensitiva de Denny-Brown (0,5%) Sensitiva-motora (75%) Desmielinizante e isquêmica
	Caquexia	Compressões nervosas
	Herpes Zooster	Neuralgia

e quinto dedo. A plexopatia lombo-sacra é decorrente de tumores de cólon e de reto ou das estruturas da pelve (corpo de útero, prostrata). Se comprometer fibras superiores (L2, L3, L4) pode causar dor abdominal baixa com irradiação para o flanco e face anterior da coxa, além de perda do reflexo patelar e caso haja lesão das fibras inferiores, há dor perineal irradiando para face lateral e posterior da coxa ou da perna com perda de reflexo aquileu ou anal⁵.

8.1.2. Classificação

Uma classificação para dor neuropática que vem sendo sugerida na literatura está descrita abaixo e também deve ser considerada no diagnóstico⁶.

8.1.2.1. Dor neuropática

Dor localizada em área neuroanatômica, preenchendo dois dos seguintes critérios:

- Redução de sensibilidade em toda ou em alguma parte da área dolorosa;
- Doença atual ou anterior que justifique a lesão do nervo e que tenha relação com a dor;
- Lesão nervosa confirmada por exames neurofisiológicos, neuroimagem ou cirurgia.

8.1.2.2. Dor neuropática possível

Dor localizada em área neuroanatômica, preenchendo dois dos seguintes critérios:

- Redução de sensibilidade em toda ou em alguma parte da área dolorosa;
- Etiologia não esclarecida;
- Doença atual ou anterior que possa causar dor inflamatória ou neuropática e que tenha relação com a dor;
- Presença de dor irradiada ou paroxismos.

8.1.2.3. Dor neuropática improvável

Dor preenchendo dois dos seguintes critérios:

- Dor não localizada em área neuroanatômica;

- Doença atual ou anterior que possa causar dor inflamatória;
- Ausência de perda sensorial.

8.1.3. Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico, por outro lado, deve se basear em testes laboratoriais que utilizam instrumentos quantitativos e medida de respostas objetivas; teste sensorial quantitativo; exame a beira do leito e questionários específicos.

8.1.3.1. Testes de laboratório

Respostas neurofisiológicas a estímulos nociceptivos, como estudos da condução nervosa (NCS) e de potencial evocado somato-sensorial (SEPs) podem identificar, localizar e quantificar o dano ao longo das vias sensoriais centrais ou periféricas, apesar de não avaliar a função nociceptiva⁷. Atualmente, o estímulo preferencial utiliza radiação a laser para deliberar pulsos de calor radiante que excita seletivamente as fibras nervosas do tipo A δ e C. Consenso de mais de duzentos estudos confirmam que resposta retardada a potenciais evocados por laser (A δ - LEPs) são de natureza não nociceptiva. Resposta ultra-retardada (ativação de fibra C) é tecnicamente mais difícil de gravar e pouco utilizada nos estudos clínicos^{8,9}.

8.1.3.2. Exame a beira do leito

8.1.3.2.1. Localização, qualidade e intensidade da dor

Devem ser avaliados, identificando os sintomas e sinais positivos e negativos. A dor neuropática pode ser espontânea ou provocada, esta ocorre após estímulo térmico, químico ou mecânico. É necessário avaliar o sistema motor, sensorial e autonômico. A sensibilidade tátil, térmica (calor e frio) e vibratória pode ser pesquisada com instrumentos simples. Desse modo, na análise da dor neuropática, devem ser rotineiras as pesquisas de: 1) alodinia mecânica estática – pressão manual leve na pele; 2)

alodinia punctiforme – “picada” com filamento de Von Frey (trocar por palito, “clipe”); 3) alodinia mecânica dinâmica - deslizar sobre a pele fragmentos de algodão, cotonete ou gaze; 4) alodinia mecânica profunda somática - pressão manual leve; 5) alodinia térmica ao frio - contato com objetos frios; 6) alodinia térmica ao calor - contato com objetos quentes¹⁰.

8.1.3.2.2 *Teste sensitivo quantitativo (QST)*

Analisa a percepção em resposta a estímulo externo de intensidade controlada. O limiar para dor é detectado após a aplicação de estímulo doloroso na pele de modo crescente e decrescente. A sensibilidade mecânica a estímulo tátil é medida com filamentos que produzem: 1) pressão graduada, como os de Von Frey; 2) sensação de alfinetadas com agulhas; 3) sensação de vibração com o vibrômetro eletrônico. A sensibilidade térmica é medida com aparelhos que operam, com efeito, termoeletrônico¹¹.

8.1.4. Questionários / inventários para avaliação da dor neuropática

Nos últimos anos, vários questionários para dor neuropática têm sido validados, incluindo o questionário para dor neuropática (NPQ), ID Pain e PainDETECT, baseado apenas em questões¹². Desse modo, a presença de disestesias, disfunção autonômica, associado a paroxismos de dor e sensibilidade alterada esteve associada a dor neuropática.

A escala para mensuração da dor neuropática (LANSS) e a de dor neuropática em quatro questões (DN4) utiliza tanto dados de história como o de exame físico, com sensibilidade e especificidade altas^{13,14}. Outro teste, chamado avaliação modelo da dor (StPEP), combina seis questões com dez testes físicos. Esse teste pode diferenciar as diversas manifestações fenotípicas de dor, refletindo mecanismos fisiopatológicos individuais para dor neuropática, oferecendo a possibilidade de tratamento específico¹⁵. Alguns autores¹⁶ utilizaram o inventário de

manifestações para dor neuropática (NPSI) em 482 pacientes com diversas doenças, e evidenciaram que havia uma associação entre manifestações positivas e dor neuropática em doenças específicas. Exemplos: neuralgia pós-herpética e dor em queimação

Não existe, entretanto, método consistente na literatura que assegure o diagnóstico da neuropatia induzida pela quimioterapia. Devem ser considerados no futuro, os sintomas e os métodos mais sensíveis e específicos para classificar os diversos graus de comprometimento do nervo e os fatores relacionados à neuroproteção. O questionário para neurotoxicidade (PNQ) que avalia a resposta ao tratamento e a intervenção, avalia o que o paciente reconhece como sintoma sensorial ou motor, interferência nas atividades da vida diária e pode ser útil no diagnóstico da neuropatia¹⁷.

8.1.5. Diagnóstico complementar

Não existem protocolos bem definidos na pesquisa diagnóstica de dor neuropática no paciente com câncer. A eletroneuromiografia permite definir o local da lesão (troncular, radicular, plexular ou do corpo do neurônio sensitivo ou motor), determinar o mecanismo da lesão (axonal ou desmielinizante), orientar diagnóstico etiológico e estabelecer prognóstico¹⁸.

Os exames laboratoriais necessários vão depender da suspeita diagnóstica, além dos exames de rotina, para afastar causas frequentes, inflamatórias, infecciosas ou metabólicas, no paciente com câncer. É importante solicitar imunoelektroforese de proteínas (sangue e urina) quando há suspeita de gamapatia monoclonal de cadeias leves, além da dosagem de crioglobulinemia; radiografia de tórax na pesquisa de massas mediastinais ou síndrome intersticial.

Na suspeita de síndrome paraneoplásica, dosar anticorpo anti-Hu no soro, principalmente se houver encefalomielite associada. O anticorpo anti-Yo está relacionado à degeneração cerebelar em pacientes com câncer ovariano.

Outros anticorpos paraneoplásicos incluem os anti-Ri e os antianfifisina em pacientes que cursam com rigidez muscular (síndrome da pessoa rígida ou com mioclonia) e os anti-VPS para os que cursam com retinopatia. Outros marcadores que podem ser útil no diagnóstico das plineuropatias sensitivas e motoras, incluem o anti-Ma, o anti-CV-2 e o anti-Ta.

O estudo do líquido cefalorraquidiano revela aumento de proteínas nos pacientes com poliradiculoneuropatias e neuropatias paraneoplásicas. É comum linfocitose no linfoma, infecção por HIV ou na doença de Lyme. A presença de células anormais e de anticorpos anti-neuronal sugere origem neoplásica para neuropatia.

Também, a biópsia de medula óssea é necessária no diagnóstico do linfoma, das gamopatias monoclonais, na síndrome de POEMS. A necessidade de certos exames de biologia molecular deve ser em pacientes com critérios clínicos e eletrofisiológicos precisos. As biópsias neuromusculares estão indicadas nas infiltrações tumorais (linfomas e outras neoplasias)¹⁸⁻²⁴.

8.1.6. Tópicos importantes para o do tratamento da dor neuropática

- O diagnóstico acurado de dor neuropática, utilizando instrumentos já discutidos anteriormente.
- Identificar e tratar doenças associadas que podem contribuir para apresentação dos sintomas clínicos da dor neuropática.
- Reconhecer outras doenças que frequentemente complicam o curso clínico da dor neuropática, como depressão, ansiedade, distúrbio do sono.
- Intensificar a relação médico-paciente, esclarecendo sobre a doença, expectativas de resultado e efeitos colaterais.
- Orientar sobre as técnicas não-farmacológicas, incluindo redução do estresse, melhora do sono e terapia física.
- Compreender diferenças nos efeitos farmacodinâmicos dos agentes;

- Avaliar a influência da cultura (hábito de exercício, dieta), do uso de álcool ou fumo, da doença associada (obesidade, doença metabólica, insuficiência renal ou hepática) nos resultados do tratamento²⁵.

Além dessas etapas, é importante avaliar as contra-indicações em determinadas doenças ou a possibilidade do agente escolhido ser também eficaz no tratamento de depressão, ansiedade ou insônia. O tratamento da dor neuropática requer o emprego de fármacos que reduzam a hiperexcitabilidade neuronal através das seguintes ações: bloqueio de canais de sódio e de cálcio; aumento da transmissão gabaérgica; inibição da liberação do glutamato; inibição da formação do óxido nítrico e aumento da ação serotoninérgica²⁶.

Podemos, então, sintetizar o tratamento da dor neuropática:

8.1.6.1. Fármacos de primeira linha

Antidepressivo tricíclico (ADT), gabapentina e pregabalina. A pregabalina é 2,5 vezes mais potente que a gabapentina, possui perfil farmacocinético e farmacodinâmico favorável, é mais fácil de usar e o paciente adere melhor ao tratamento. Ambos devem ser utilizados com cautela na insuficiência renal. O médico deve esperar 2 a 8 semanas para obter resposta ao tratamento, nesse momento, havendo dor intensa, os opioides deve ser utilizado por 1 a 2 semanas em pacientes com dor neuropática sem neoplasia. O TCA pode ser interessante na insuficiência renal (metabolização hepática sem excreção renal). Preferencialmente utilizar, principalmente em idosos, nortriptilina e desipramina, ao invés de amitriptilina ou imipramina. Lembrar as precauções necessárias com o uso de ADT. Alguns autores relataram que em 70% dos pacientes com câncer e dor neuropática a terapia por via oral foi suficiente para tratar a dor. Por outro lado, 30% dos pacientes necessitaram bloqueio de nervo ou bomba de infusão intratecal para alívio completo da dor.

8.1.6.2. Fármacos de segunda linha

Duloxetina e venlafexina. Menor efeito anticolinérgico e risco cardiovascular. Pode ser utilizado duloxetina na neuropatia diabética ou adesivo de lidocaína na neuralgia pós-herpética. A duloxetina está contraindicada na insuficiência renal ou hepática. Sonolência, náusea, tontura, fadiga, insônia, dor de cabeça e disfunção sexual são efeitos colaterais mais utilizados. Oxycodona e tramadol também podem ser utilizados, com atenção ao risco de tolerância, adição e abuso.

8.1.6.3. Fármacos de terceira linha

Carbamazepina (CBZ), lamotrigina, oxcarbazepina, topiramato, valproate, bupropiona, citalopram, paroxetina, antagonista de receptor NMDA, mexiletina e capsaicina tópica não devem ser utilizados na prática clínica visto que não há evidência racional na literatura

Inúmeras são as técnicas operatórias para o tratamento da dor, que inclui a neuromodulação (estimulação da medula espinal) e as técnicas neuroablativas (lesão de zona de entrada de raiz, rizotomias de nervos sensitivos e espinais). As técnicas neuroablativas, entretanto, não são sempre eficazes e podem provocar uma piora da dor à longo prazo. A estimulação do córtex motor modula a transmissão da dor, através das fibras de grosso calibre e, se bem indicada, pode ocasionar bons resultados. O emprego de recursos físicos (estimulação elétrica transcutânea ou transcraniana, termoterapia), de terapia manual e de acupuntura, em síndromes dolorosas específicas, embora com eficácia discutida na literatura, pode ser utilizado como tratamento complementar, principalmente se houver dor miofascial associada²⁷⁻³⁸.

Referências bibliográficas

1. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, Hansson P, Hughes R, Nurmikko T, Serra J. Neuropathic pain. Redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 2008;70(18):1630-5.
2. Manfredi PL, Gonzales GR, Sady R, Chandler S, Payne R. Neuropathic pain in patients with cancer. *J Palliat Care* 2003; 19:115-8.
3. Lema MJ, Foley KM, Hausheer FH. Types and epidemiology of cancer-related neuropathic pain: the intersection of cancer pain and neuropathic pain. *Oncologist*. 2010; 15 Suppl 2:3-8.
4. Clère F. Douleurs neuropathiques liées au cancer: mieux les connaître pour mieux les soulager ! *Med Pal* 2004; 3: 204-213
5. Jaeckle KA, Young DF, Foley KM. The natural history of lumbosacral plexopathy in cancer. *Neurology* 1985; 35: 8-15.
6. Rasmussen PV, Sindrup SH, Jensen TS, Bach FW. Symptoms and signs in patients with suspected neuropathic pain. *Pain*. 2004; 110(1-2):461-9
7. Cruccu G, Truin A. Tools for Assessing Neuropathic Pain. *PLoS Medicine* <www.plosmedicine.org> April 2009; 6(4):e1000045.
8. Garcia-Larrea L, Convers P, Magnin M, André-Obadia N, Peyron R, et al. Laser-evoked potential abnormalities in central pain patients: The influence of spontaneous and provoked pain. *Brain* 2002; 125: 2766-2781.
9. Treede RD, Lorenz J, Baumgärtner U Clinical usefulness of laser-evoked potentials. *Neurophysiol Clin* 2003; 33:303-314.
10. Jensen TS, Baron R. Translation of symptoms and signs into mechanisms in neuropathic pain. *Pain*, 102:1-8, 2003.
11. Cruccu G, Anand P, Attal N, Garcia-Larrea L, Haanpa M et al. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment. *Eur J Neurol* 2004; 11:153-162.
12. Bennett MI, Attal N, Backonja MM, Baron R, Bouhassira D, Freynhagen R et al. Using screening tools to identify neuropathic pain. *Pain*. 2007; 127(3):199-203.
13. Bennett MI The LANSS Pain Scale: The Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs. *Pain* 2001; 92:147-157.
14. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Bruxelles J, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain* 2005; 114:29-36.
15. Scholz J, Mannion RJ, Hord DE, Griffin RS, Rawal B, et al. A novel tool for the assessment of pain: Validation in low back pain. *PLoS Med* 2009; 6(4): e1000047
16. Attal N, Fermanian C, Fermanian J, Lanteri-Minet M, Alchaar H, Bouhassira D. Neuropathic pain: are there distinct subtypes depending on the aetiology or anatomical lesion? *Pain*. 2008 Aug 31; 138(2):343-53
17. Cleeland CS, Farrar JT, Hausheer FH. Assessment of cancer-related neuropathy and neuropathic pain. *Oncologist*. 2010; 15 Suppl 2:13-8.
18. Stojkovic T. Peripheral neuropathies: the rational diag-

- nostic process. *Rev Med Intern.* 2006; 27(4):302-12.
13. Pascuzzi RM. Peripheral neuropathy. *Med Clin N Am* 2009; 90:317-342.
 14. Vallat JM, Magy L. Peripheral neuropathies: an overview. *EMC-Neurol* 2005; 2:175-181.
 15. Cornell RS, Ducic I. Painful diabetic neuropathy. *Clin Podiatr Med Surg* 2008; 25:347-360.
 16. Edwards JL, Vincent AM, Cheng HT, Feldman EL. Diabetic neuropathy: Mechanisms to management. *Pharmacology & Therapeutics* 2008; 120:1-34
 17. Perrot S, Trèves R. Les douleurs neuropathiques en rhumatologie. *Rev Rhum [Ed Fr]* 2002; 69:961-70.
 18. Mauermann ML, Burns TM. Pearls and oysters: evaluation of peripheral neuropathies. *Neurology.* 2009; 72(6):28-31.
 19. Bohlega S, Alsaadi T, Amir A, Hosny H, Karawagh AM, Moulin D et al. Guidelines for the pharmacological treatment of peripheral neuropathic pain: expert panel recommendations for the middle East region. *J Int Med Res.* 2010; 38(2):295-317.
 20. Smith HS, Sang CN. The evolving nature of neuropathic pain: Individualizing treatment. *European Journal of Pain*, 2002; 6:13-18.
 21. Dworkin RH. Introduction: Recommendations for the diagnosis, assessment, and treatment of neuropathic pain. *Am J Med.* 2009; 122(10 Suppl):S1-2.;
 22. Jensen TS, Finnerup NB. Neuropathic pain treatment: a further step forward. *Lancet.* 2009; 374(9697):1218-9.
 23. Jensen TS, Madsen CS, Finnerup NB. Pharmacology and treatment of neuropathic pains. *Curr Opin Neurol.* 2009; 22(5):467-74.
 24. Finnerup NB, Otto M, Jensen TS, Sindrup SH. An evidence-based algorithm for the treatment of neuropathic pain. *Med Gen Med.* 2007; 9(2):36.
 25. Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH. Algorithm for neuropathic pain treatment: An evidence based proposal. *Pain* (2005); 118:289-305.
 26. Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, Farrar JT, Finnerup NP, Jensen TS et al. Review and recommendations. Pharmacologic management of neuropathic pain: Evidence-based recommendations. *Pain* 2007; 132:237-251.
 27. Bohlega S, Alsaadi T, Amir A, Hosny H, Karawagh AM, Moulin D et al. Guidelines for the pharmacological treatment of peripheral neuropathic pain: expert panel recommendations for the middle East region. *J Int Med Res.* 2010; 38(2):295-317.
 28. Smith HS, Sang CN. The evolving nature of neuropathic pain: Individualizing treatment. *European Journal of Pain* 2002; 6:13-18.
 29. McQuay HJ, Tramer M, Nye BA, Carroll D, Wiffen PJ, Moore RA. A systematic review of antidepressants in neuropathic pain. *Pain* 1996; 68:217-27.
 30. Chong MS, Bajwa ZH. Diagnosis and treatment of neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage* 2003; 25:S4-S11.
 31. Bhatnagar S, Mishra S, Roshni S, Gogia V, Khanna S. Neu-

ropathic pain in cancer patients – prevalence and management in a tertiary care anesthesia-run referral clinic based in urban India. *J Palliat Med.* 2010 Jul; 13(7):819-24.;

32. Clère F. Stratégie actuelle de prise en charge des douleurs neuropathiques liées au cancer. *Med Pal* 2005; 4:175-189.

8.2. Dor do tipo breakthrough

8.2.1. Dados epidemiológicos

A dor do tipo breakthrough (DTB) tem sido relatada em 40% a 80% de pacientes com câncer, dependendo da definição usada para identificá-la^{1,2}. A prevalência parece aumentar com o avanço da doença e com a intensidade da dor basal. É um problema importante e frequente da dor oncológica, entretanto ainda pobremente avaliada e dimensionada ao redor do mundo.

8.2.2. Definições

A primeira definição foi apresentada em 1989 e expressa “a DTB como uma exacerbação transitória da dor, que ocorre em pacientes com dor basal de leve a moderada intensidade”³. Um ano depois, os mesmos autores a modificaram para “uma exacerbação da dor que ocorre em pacientes com dor basal estabilizada e recebendo terapia com opioides”, caracterizando assim a necessidade da utilização prévia de analgésicos potentes para seu controle⁴. Há muitas controvérsias e definições diferentes, mas é importante considerar a DTB como um escape de dor em pacientes com dor basal já sendo tratada e adequadamente controlada.

Um outro aspecto importante é sobre sua tradução. Há uma grande dificuldade em fazer uma tradução literal para várias línguas, não só o português. Publicações recentes abordando este problema apontam como solução a utilização do termo “breakthrough”, já que é de uso dominante na literatura especializada e já foi assimilado pela comunidade científica internacional^{5,6}.

8.2.3. Tipos de dor e diagnóstico.

A DTB pode ser classificada segundo a *etiologia* (causada direta ou indiretamente pelo câncer, não relacionada ao câncer, causada por doença concomitante, desconhecida), o *mecanismo fisiopatológico* (somática, visceral, neuropática e mista) e *tipos* (incidental voluntária ou não, espontânea ou idiopática, e relacionada ao horário da medicação)^{6,7}.

As classificações pela etiologia e mecanismos têm importante implicação para o entendimento e tratamento da dor. Por tipos, torna-se mais fácil a identificação da dor e a maioria dos autores concordam com os três tipos citados acima.

A dor incidental ou incidente (como vários autores sugerem atualmente) ocorre em situações voluntárias como os movimentos ou mudança de decúbito, e em situações involuntárias, como o ato de defecar e urinar, por exemplo^{6,7}.

Dor relacionada ao horário de administração dos analgésicos ocorre normalmente algum tempo antes da próxima tomada destes, indicando dose insuficiente ou intervalo inadequado na prescrição^{6,7}.

É importante lembrar que a DTB é súbita, tem pico de intensidade em torno de cinco minutos, dura em média trinta minutos e geralmente é forte, sendo pouco tolerada pelos pacientes^{6,7}.

A DTB pode ser ainda considerada somática, visceral ou neuropática. A dor somática está relacionada a metástases ósseas, contraturas e espasmos musculares. A presença de carcinomatose peritoneal e metástases para órgãos, como o fígado, constituem exemplos de dor visceral. A dor neuropática pode ocorrer em decorrência de várias etiologias e ainda pode estar associada a doenças concomitantes não relacionadas ao câncer, como o diabetes e a hanseníase⁸.

Não há ainda uma ferramenta de avaliação consensual para DTB, mas recomenda-se que alguns itens sejam obrigatórios no processo de

avaliação, tais como o número de episódios de DTB no dia, a relação com a dor de base, fatores temporais (início, duração, curso, relação com a dose fixa de analgésico), localização, qualidade, eventos precipitadores e interferências com as atividades da vida diária e qualidade de vida^{6,9,10}.

8.2.4. Impacto na qualidade de vida e aspectos étnicos

Embora haja um aumento de referências internacionais demonstrando disparidades raciais e étnicas em casos de dor aguda, crônica e oncológica, há mínima informação sobre este assunto em DTB, ainda, poucos estudos abordam o seu impacto na qualidade de vida dos pacientes. Em um estudo recente, autores americanos observaram que a população de não-brancos referiram maiores níveis de DTB e mais interferência na vida diária em relação a brancos, talvez relacionada a maior gravidade do câncer no primeiro grupo¹¹. Ainda, as mulheres relataram DTB de maior intensidade que os homens, entretanto as diferenças entre os gêneros na dor oncológica não tem um mecanismo claro¹¹.

8.2.5. Tratamento

Não encontramos diretrizes baseadas em evidências para o tratamento da DTB, as publicações, incluindo as mais recentes trazem recomendações a partir de grupos de trabalho de algumas partes do mundo¹². Entre as mais importantes estão:

- O manejo da DTB deve ser individualizado. Aqui devemos considerar o estágio da doença, o desempenho cognitivo do paciente e suas preferências pessoais;
- Atenção especial à causa subjacente da dor. Na maioria dos casos (65% a 76%)¹, a dor basal está relacionada diretamente ao câncer e as opções de tratamento podem ser numerosas. É muito importante uma relação de proximidade com o time de oncologistas para discutir as possibilidades;

- Atenção aos fatores precipitadores da dor. São importantes estratégias para minimizar a movimentação dos pacientes ou antecipar-se à dor com doses prévias de analgésicos, como morfina oral, 30-60 minutos antes do banho ou curativos¹²;
- Considerar mudança no regime de tratamento da dor de base. Titular a dose dos opioides para diminuir a frequência de dor incidental é recomendado, lembrando de que esta estratégia pode ser limitada pelo aparecimento de efeitos adversos. Mudança da via de administração e realização de rotação de opioides também pode trazer benefícios. Adicionar analgésicos adjuvantes, como anti-inflamatórios (dor óssea), anti-espasmódicos (dor visceral) e anticonvulsivantes (dor neuropática) contribuem para o controle da DTB, assim como associar medicações adjuvantes não-analgésicas (ex.: psicoestimulantes para a sedação excessiva pelo uso de opioides)¹³;
- Os opioides são os analgésicos de escolha no manejo da DTB¹². A pedra fundamental do tratamento da DTB é a utilização de medicação de resgate, que suplementa a medicação analgésica de horário, que é administrada se requerida. No caso de dor espontânea ou incidental não-voluntária, o emprego do analgésico deve ser no início do quadro. Quando a dor é incidental voluntária ou relacionada a um procedimento, o opioide deve ser tomado antes do mesmo. Tradicionalmente, a forma mais comum de medicação de resgate tem sido morfina de liberação imediata por via oral. Contudo, as características farmacocinéticas dos opioides orais não atendem de forma satisfatória as características temporais da DTB. Possuem início de ação (20-30 min) e pico de analgesia (60-90 min) lentos que resultam em retardo ou ineficiência do alívio da dor. Ainda, a duração de ação é de 3 a 6 horas, o que pode resultar em potencialização de efeitos adversos. Em outras palavras,

os opioides por via oral não parecem ser a melhor opção de resgate para a maioria das formas da DTB, a não ser os casos preventivos de dor voluntária. As vias de administração parenteral de opioides são utilizadas frequentemente no manejo de episódios de DTB em pacientes internados, o que é muito limitado no cuidado primário. O fentanil transmucoso (bucal ou sublingual) tem sido utilizado de forma crescente no tratamento de DTB e, em recente revisão da Cochrane é referido como um método efetivo do controle da DTB, com analgesia mais rápida e superior a morfina oral. Outras formulações de fentanil estão em desenvolvimento, mas no Brasil não dispomos de nenhuma delas, exceto a venosa. Vale ressaltar que apresentações de opioides de liberação lenta, assim como aqueles com meia-vida longa (ex.: metadona) não são indicados para o tratamento de resgate na DTB;

- Como calcular a dose de resgate?¹² Tradicionalmente utiliza-se 18% da dose total diária de morfina ou 15%-50% da dose de horário, que não devem ser repetidas com intervalo inferior a uma hora para a via oral, 30 minutos para as vias subcutânea e intramuscular e 10 minutos para a via endovenosa. Estudos com fentanil transmucoso sugerem que não há relação entre a dose mais efetiva para tratar a DTB e a dose total de controle da dor de base e há também autores que fazem a mesma afirmativa em relação a morfina oral. A partir destes dados emergentes, a comunidade britânica recomenda que a dose de qualquer opioide seja titulada individualmente, buscando uma harmonia entre eficácia e efeitos indesejáveis;
- Métodos não-farmacológicos podem ser empregados. Inúmeros métodos são usados como massagem, aplicação de calor, frio, técnicas de distração e de relaxamento. Entretanto, há pouca evidência que suporte a utilização destas intervenções em DTB¹²;

- Técnicas intervencionistas em DTB. Estes procedimentos podem ser requeridos em algumas situações de DTB, incluindo infusão de analgésicos por via espinal, bloqueios neurais, neuromodulação, neuroablação, vetebroplastia, cifoplastia entre outros. Da mesma forma, a radioterapia pode ser interessante, especialmente na dor óssea¹⁴.

8.2.6. O que podemos fazer no Brasil (recomendações)

Em resumo: adequar o tratamento da dor de base, identificar em cada paciente a causa mais frequente de dor do tipo breakthrough, avaliá-la rotineiramente pela equipe multiprofissional, usar morfina de acordo com as recomendações acima, já que não dispomos de outras formulações adequadas para este tipo de situação.

Referências bibliográficas

1. Davies A, editor. Cancer-related breakthrough pain. Oxford: Oxford University Press; 2006.
2. Goudas LC, Bloch R, Gialeli-Gudas M, et al. The epidemiology of cancer pain. *Cancer Invest* 2005; 23:182-90.
3. Portenoy RK, Hagen NA. Breakthrough pain: definition and management. *Oncology* 1989; 3(Suppl. 8):25-29.
4. Portenoy RK, Hagen NA. Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics. *Pain* 1990; 41:273-81.
5. Mercadante S. Breakthrough pain: On the road again. *Eur J Pain* 2009; 13:329-30.
6. Haugen DF, Hjermsstad MJ, Hagen N, et al. Assessment and classification of cancer breakthrough pain: A systematic literature review. *Pain* 2010; 149:476-482.
7. Caraceni A, Martini C, Zecca E, et al. A working group of an IASP Task Force on Cancer Pain. Breakthrough pain characteristics and syndromes in patients with cancer pain. An international survey. *Palliat Med* 2004; 18:177-83.
8. Walsh D. Pharmacological management of cancer pain. *Semin Oncol* 200; 27:45-63.
9. Hagen NA, Biondo P, Stiles C. Assessment and management of breakthrough pain in cancer patients: current approaches and emerging research. *Curr Pain Headache Rep* 2008; 12:241-8.
10. Hagen NA, Stiles C, Nekolaichuk C, Biondo P, et al. The Alberta Breakthrough Pain Assessment Tool for cancer patients: a validation study using a Delphi process and patient thinking-aloud interviews. *J Pain Symptom Manage* 2008; 35:136-52.
11. Green CR, Montague L, Hart-Johnson TA. Consistent and breakthrough pain in diverse advanced cancer pain patients: a longitudinal examination. *J Pain Symptom Manage* 2009; 37:83-47.
12. Davies AN, Dickman A, Reid C, et al. The management of cancer-related breakthrough pain: Recommendations of a task group of the Science Committee of the Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland. *Eur J Pain* 2009; 13:331-338.
13. Hwang SS, Chang VT, Kasimis B. Cancer breakthrough pain characteristics and responses to treatment at a VA medical center. *Pain* 2003; 101:55-64.
14. Farquhar-Smith P. Anaesthetic/interventional techniques. In: Davies A, editor. *Cancer-related bone pain*. Oxford; Davies, 2007; p.85-97.

8.3. Dor óssea

Tradicionalmente se têm admitido que a dor possa ser controlada de forma satisfatória em 80% a 90% dos casos com o emprego da escada analgésica da OMS, entretanto existe um percentual significativo de doentes que vão apresentar o que denominamos “dor de difícil controle”. Essas dores refratárias a terapêutica farmacológica pode ser decorrente de um elevado estímulo nociceptivo como, por exemplo, uma dor óssea com grande invasão tumoral. Podem ainda; serem causadas pelo desenvolvimento de tolerância aos opioides associado à impossibilidade de aumento de dose devido aos efeitos secundários, ou ainda, a características especiais da dor que complicam o seu controle como: dor neuropática associada, dor tipo “breakthrough” e nas que predominam o componente emocional.

8.3.1. Introdução

As maiorias dos doentes portadores de metástases ósseas experimentam dor crônica de moderada a grande intensidade, hipercalcemia, anemia, aumento a susceptibilidade a infecção, fraturas patológicas, compressão e instabilidade da medula espinal com diminuição da mobilidade, que juntos comprometem a qualidade de vida e a sobrevida desses doentes¹. Neste con-

texto a dor óssea relacionada a esse crescimento metastático é considerada como a situação de mais de difícil controle relacionada ao câncer. Associa-se à expansão da lesão neoplásica, compressão, tração ou laceração das estruturas nervosas, como as fibras sensoriais e autonômicas presentes no periósteo, no osso mineralizado e na medula óssea gerando dor isquêmica, inflamatória e neuropática periférica. Apesar do osso não ser considerado órgão vital, os tumores de mama, próstata, tireoide, rim e pulmão apresentam uma forte predileção para ocorrência de metástase simultânea para múltiplos ossos com importante comprometimento. Os tumores ósseos malignos, como o mieloma múltiplo, osteossarcoma, condrossarcoma e sarcoma de Ewing de forma semelhante apresentam crescimento rápido e agressivo e igualmente induzindo dor óssea^{2,4}.

A dor se desenvolve em poucas semanas ou meses, caracteriza-se inicialmente como dor localizada, intermitente que melhora com a movimentação; com o avançar das lesões torna-se constante com caráter mecânico, acentua-se com a carga e movimentação e melhora com o repouso do seguimento comprometido. Ao exame, constata-se dor a compressão ou percussão das estruturas ósseas. Associado a este quadro podemos ainda identificar uma dor tipo “breakthrough”³, que é induzida pela remodelação óssea progressiva e será abordada posteriormente nesse capítulo. Este tipo de dor constitui o problema mais grave e desafiador no tratamento dos doentes com tumor ósseo maligno primário e metastático, pois quando presente pode ser altamente incapacitante para os doentes comprometendo sua qualidade de vida⁴. Portanto, a dor óssea de difícil controle pode resultar em considerável morbidade e complexas demandas de recursos para viabilizar os cuidados necessários.

Recentes avanços no diagnóstico, mediante técnicas de imagem e bioquímicas, têm favorecido o diagnóstico e o tratamento precoces. O

aumento da sobrevida e o controle da dor óssea dos doentes têm melhorado mediante aproximação multimodal dos tratamentos. Estas modalidades terapêuticas, bem como suas vantagens e desvantagens serão abordados neste capítulo.

8.3.2. Dados epidemiológicos

Na população norte-americana as metástases ósseas afetam mais de 400.000 indivíduos no ano, sendo que 350.000 morrem em consequência dessas metástases^{1,5}. O osso é o local de metástase em 95% dos doentes com mieloma múltiplo, 75% dos doentes com câncer de mama e próstata e 30 a 40% dos doentes com câncer de pulmão⁶. No Brasil em particular, o câncer de mama e de próstata são de importância clínica devido à sua elevada prevalência. Estimativas do INCA para 2010 registram 52.350 e 49.240 novos casos respectivamente da doença.

Dados epidemiológicos e clínicos mais recentemente levantados por pesquisadores chineses demonstraram que tumores ósseos metastáticos ocorreram frequentemente em doentes com mais de 41 anos, numa proporção de 2,2:1 entre homens e mulheres, se originaram do pulmão (21,8%), próstata (13,1%), mama (7,4%), fígado (6,4%), entretanto em 24% dos casos o tumor primário era desconhecido. Vértebras (47,7%), pelve (18,2%), fêmur (15,4%) e costela (12,6%) foram os locais mais comuns de metástases, porém múltiplas metástases

Tabela 1 - Incidência de metástase óssea em exames de necropsia

Tumor primário	Incidência de metástase óssea (%)
Mama	73
Próstata	68
Tireoide	42
Renal	35
Pulmão	36
Trato gastrointestinal	05
Total	259

ocorreram em 20% dos casos. Os principais sintomas foram dor óssea (53,3%), fraturas patológicas (10,3%), disfunção (4,9%) e paraplegia (2,1%)⁷. No entanto, outros autores demonstraram uma incidência mais elevada, analisando necropsias de doentes com câncer detectando que 70% deles apresentavam evidências de doença óssea metastática⁶ (Tabela 1).

8.3.3. Mecanismos de dor nas metástases ósseas

O tecido ósseo se remodela continuamente por uma ação coordenada e equilibrada dos osteoblastos, encarregados de depositar a matriz extracelular, e os osteoclastos responsáveis pela reabsorção da matriz mineralizada. A chegada de células tumorais vai alterar esse equilíbrio, favorecendo um aumento da reabsorção sobre a formação, produzindo as conseqüentes lesões osteolíticas. Na sua grande maioria (80,7%) as metástases ósseas são osteolíticas, sendo assim mediada por fatores derivados das células tumorais que atuam diretamente no microambiente celular e também indiretamente ativando a diferenciação e ativação dos osteoclastos mediante a liberação de fatores osteogênicos, como ocorre caracteristicamente no mieloma múltiplo. Já as metástases osteoblásticas, que ocorrem com menor frequência, são típicas do câncer de próstata⁸.

A lesão celular induzida pela osteólise, mediada pelos osteoclastos, inicia uma complexa cascata de eventos bioquímicos e celulares envolvidos na gênese da dor inflamatória e neurogênica. Eles incluem a liberação de mediadores hiperalgésicos que aumentam a excitabilidade da terminação nervosa por diminuírem o limiar do potencial de ação do neurônio sensorial primário, preparando assim, o nociceptor para estímulos ativadores subsequentes⁹. Este fenômeno é denominado hiperalgisia e reflete em parte a presença de mediadores hiperalgésicos, como prostaglandinas, bradicinina, endotelinas, histamina e substância P que estimu-

lam as terminações nervosas; em outra parte reflete as modificações na cinética dos canais iônicos, principalmente o canal de sódio voltagem dependente Nav1.8¹⁰ e receptores vaniloides (TRPV1)¹¹, que desempenham um papel crítico no desenvolvimento e manutenção da dor no câncer ósseo. Portanto, a ocorrência de dor óssea refratária a terapêutica parece ser conduzida simultaneamente por mecanismos inflamatórios, neuropáticos e tumorigênico.

A avidéz pelo tecido ósseo como local de metástase se explica, por um lado, pela irrigação medular própria e, por outro lado, pela grande variedade de tipos celulares que armazenam, envolvidas na hiperalgisia inflamatória como citocinas (IL 1-B, IL-6, TNF- α), quimiocinas e vários fatores de crescimento como fator de crescimento transformador beta (TGF- β) e o fator de crescimento neural (NGF), importante na regulação de múltiplos processos celulares¹².

Recentemente alguns autores demonstraram experimentalmente que a administração de um antagonista de NGF produziu uma redução significativa precoce e tardia da dor óssea em tumor de próstata. Esta redução foi maior ou equivalente à alcançada com a administração aguda de 10 ou 30 mg/kg de sulfato de morfina. Um aspecto bastante singular da inervação sensitiva do osso, que pode em parte explicar a eficácia analgésica da terapia anti-NGF, é que a maioria das fibras que inervam o osso expressam TrkA e p75, que são receptores para NGF e que sensibilizam ou ativam diretamente os nociceptores. Os resultados sugerem que a terapia anti-NGF pode ser eficaz em reduzir a dor óssea decorrente das metástases¹³.

8.3.4. Tratamento da dor óssea

A eficácia do tratamento da dor óssea passa por uma avaliação clínica criteriosa e por uma aproximação multimodal onde se avaliam cautelosamente os benefícios e os riscos de cada modalidade de tratamento, levando em conta a extensão e natureza da enfermidade metastática-

ca e principalmente o tratamento antitumoral da doença primária. O bom senso deve ser utilizado nas definições do objetivo do tratamento, dos métodos e das abordagens e isto sempre requer uma equipe multidisciplinar.

8.3.4.1. Cirurgia ortopédica

Dentre os critérios de qualificação para cirurgia ortopédica paliativa está o alívio da dor do paciente, a melhora de função e a facilitação dos cuidados médicos e de enfermagem, independentemente do prognóstico e da sobrevivência do paciente, uma vez que o não tratamento restringe o paciente ao leito, favorecendo o aparecimento de complicações inerentes desta condição. A técnica cirúrgica irá variar, dependendo da localização da fratura, da extensão da destruição óssea e das condições gerais do paciente. As fraturas patológicas da coluna devido a metástases têm absoluta indicação de cirurgia. Entretanto, em doentes com metástases e fraturas por compressão, sem envolvimento neurológico, a dor intratável geralmente responde à radioterapia e ao uso de coletes. Já as fraturas envolvendo a cabeça e o colo do fêmur, a ressecção com a substituição por uma endoprótese não convencional metálica é o procedimento de escolha. A maioria das lesões requer radioterapia posterior à cirurgia. A pobre qualidade do osso proximal e distal à fratura não é, de forma nenhuma, contraindicação do procedimento⁸.

8.3.4.2. Tratamento farmacológico

A terapia medicamentosa deve inaugurar o programa de tratamento e refere-se à arte e a ciência no uso combinado de três grupos farmacológicos: analgésicos não opioides, analgésicos opioides e fármacos adjuvantes ou coanalgésicos. Neste sentido, a OMS publicou em 1986 um modelo clínico eficaz para o tratamento da dor oncológica que serve até os dias atuais, validado e aceito mundialmente, já detalhado anteriormente, mas quando se trata de dor de difícil controle vale à pena ressaltar dois aspectos bem concretos:

8.3.4.2.1. Manejar as associações dos fármacos

Relembrar a ação sinérgica dos AINES e dos opioides. Os AINES são os agentes terapêuticos mais utilizados, sendo prescritos para o controle da dor e do edema. Na escolha de um AINES clássico ou um coxibe (AINES altamente seletivos para COX-2) deve ser priorizado a história clínica dos doentes e os seus efeitos colaterais devem ser criteriosamente monitorados. Geralmente são bem tolerados em curto prazo, mas preferencialmente deve-se escolher um analgésico com mecanismos adicionais sinérgicos, como é o caso da dipirona, que ativa a via L-arginina / óxido nítrico / GMP cíclico / K_{atp} , e ao mesmo tempo interage com o sistema glutamatérgico resultando em uma analgesia inquestionável¹⁴. Este fato, somado ao perfil físico-químico e as diferentes formas farmacêuticas disponíveis, tornam seu uso mais tolerável do que os AINES ácidos no que diz respeito à toxicidade gástrica com uso prolongado.

8.3.4.2.2. Valorizar os fármacos adjuvantes

Esses fármacos, apesar de não serem intrinsecamente analgésicos, muitas vezes são utilizados pelas suas propriedades de produzir alívio, potencializar a analgesia dos AINES e opioides e diminuir os efeitos adversos dos mesmos. São de várias classes: antidepressivos, anticonvulsivantes, tranquilizantes maiores, ansiolíticos, corticosteroides e um grupo miscelânea no qual se podem incluir: anti-histamínico, relaxantes musculares, bisfosfonatos e calcitonina.

O uso de corticosteroides é uma terapia adjuvante bem estabelecida para o controle da dor de metástase óssea generalizadas e seu uso diário pode ser útil não só para analgesia, mas também pelos seus efeitos benéficos sobre a respiração, apetite, náuseas e humor. São utilizados em doses baixas de manutenção associadas a doses maiores em *bolus* nas exacerbações da dor. A dexametasona e prednisona são os corticosteroides de eleição por via oral, e a metilprednisolona ou triancinolona por via peridural¹⁵.

Alguns estudos têm demonstrado o efeito benéfico da calcitonina (injetável e *spray* nasal) no controle da dor óssea refratária a terapêutica, pois reduzem a reabsorção óssea. No entanto, a evidência limitada atualmente disponível não sustenta o uso de calcitonina para controlar a dor óssea. Até que novos estudos proporcionem informações adicionais sobre este tratamento, devem-se considerar outros enfoques terapêuticos¹⁶.

8.3.4.3. Bisfosfonatos

Muito apropriadamente, esses agentes são usados cada vez mais associados aos tratamentos antitumorais para aliviar a dor óssea. Quando comparado com outras terapias, a frequência e a gravidade dos eventos adversos relacionados ao tratamento são geralmente passageiros e raros, superando assim os riscos do seu uso. Os bisfosfonatos têm sido utilizados em 30%-50% dos casos para reduzir a morbidade esquelética em mieloma múltiplo, e metástase óssea de uma ampla variedade de tumores sólidos¹⁷.

Possuem uma ação eficaz na diminuição rápida da hipercalcemia de origem tumoral e sua ação antirreabsortiva que induz apoptose e diminuição na capacidade invasiva de células tumorais, que é responsável pelos seus efeitos analgésicos sobre a dor óssea secundária à remodelação óssea progressiva. Também tem sido descrito efeitos antiangiogênicos por sua capacidade de ligação e bloqueio das integrinas do entotélio vascular que também participa do processo^{18,19}. Estes efeitos são potencializados com a combinação de dexametasona no mieloma múltiplo e com o tamoxifeno e paclitaxel no câncer de mama. Os bisfosfonatos têm demonstrado um benefício paliativo nesse cenário e, em particular, o ácido zoledrônico que é o único bisfosfonato que trouxe benefícios para os doentes com metástase óssea secundária a uma ampla variedade de tumores sólidos pela sua maior potência antireabsortiva quando comparado com pamidronato, clodronato oral, e

ibandronato²⁰. No entanto, a disfunção renal pode ocorrer ocasionalmente e, nos últimos anos tem sido descrita uma nova entidade, a osteonecrose de mandíbula, que é associada ao uso dos bisfosfonatos¹⁷.

8.3.4.4. Radioterapia externa e terapia sistêmica com radionucleotídeos

A principal modalidade de tratamento das metástases ósseas é a radioterapia, sendo a indicação para o alívio da dor localizada e a manutenção da função. A radioterapia é eficaz no controle temporário da dor, assim como na diminuição ou controle local da destruição óssea. A palição efetiva ocorre em aproximadamente 80% a 90% dos casos. A duração da resposta é variável, mas geralmente, no câncer de próstata ou mama, ela costuma ser de 9 a 12 meses. Nos sarcomas de Ewing, em que os doentes vivem, em média, um ano após o diagnóstico de metástases, a radioterapia paliativa proporciona alívio completo da dor em 55% dos doentes e 29% apresentam resposta parcial²¹. As principais indicações de radioterapia externa no controle da dor óssea metastática são a refratariedade da dor ao uso de opioides, o comprometimento dos ossos de sustentação (coluna, fêmur) e o risco iminente de fratura, na impossibilidade de tratamento cirúrgico prévio²².

Entretanto, o emprego desta modalidade é limitado às áreas próximas de estruturas nobres radiosensíveis e, quando as metástases são múltiplas e disseminadas, o emprego da irradiação do hemitórax induz toxicidade medular em cerca de 30% dos casos e efeitos colaterais como náuseas, vômitos e diarreia em 50% dos doentes. É possível promover a irradiação direta dos locais metastáticos simultaneamente, através da administração endovenosa de um isótopo radioativo que, por suas características próprias ou carreadas por um fármaco, se localizasse seletivamente nas metástases, produzindo efeitos terapêuticos. Neste contexto se destaca o Samário-153 conjugado com EDTMP

para câncer de mama e próstata, cujos efeitos analgésicos começam em média duas semanas após a administração da dose. Essa terapia sistêmica com radionuclídeos é um instrumento útil para aliviar a dor óssea na doença metastática e pode ser mais eficaz quando combinado com quimioterapia e bisfosfonatos. O uso precoce diminui significativamente a morbidade e prolonga a sobrevida dos doentes, além, de diminuir a ocorrência de novas metástases ósseas²³.

A ablação nervosa por radiofrequência (RFA) em metástases ósseas refratárias aos tratamentos convencionais tem demonstrado boa eficácia e de longa duração para o controle da dor óssea. Um possível papel da RFA, como um tratamento coadjuvante paliativo nestes casos, é sugerida por vários autores na literatura²⁴. Já a abordagem cirúrgico-analgésica feita pela ressecção de ramos nervosos frequentemente determina paralisia, incontinência urinária e fecal; contribuindo para a degradação da qualidade de vida do paciente.

8.3.5. Perspectivas

Estudos experimentais em modelos animais nesta última década vêm fornecendo a introspecção nos mecanismos envolvidos na dor baseados no entendimento dos fatores que determinam a dor óssea no câncer, buscando assim, terapias mais efetivas que controlem a dor, mas também reduzam o crescimento do tumor e a indução da remodelação óssea. Neste sentido, os bisfosfonatos são preferencialmente usados para o tratamento da dor óssea associados a outras terapias como a pregabalina e o denosumab (anti-RANKL), tanezumab (anti-NGF) que se encontram em fase final dos ensaios clínicos⁴. Recentes pesquisas com um antagonista do receptor do fator ligante nuclear κ B (anti-RANKL) em portadores de mieloma múltiplo ou metástase óssea de câncer de mama, demonstraram uma acentuada redução dos eventos esqueléticos relacionados com a reabsorção óssea induzida pelo tumor (fraturas e dor ós-

sea). Em parte isto pode ser justificado pelo papel regulador essencial que esse receptor representa na atividade dos osteoclastos²⁵. É provável que uma combinação destas terapias proporcione resultados superiores a qualquer uma terapia isolada.

8.3.6. Recomendações

Os avanços até o momento permitiram inicialmente uma melhor compreensão dos fatores prognósticos e preditivos e, secundariamente estão auxiliando a ampliação do repertório terapêutico para o tratamento da dor óssea. Recomenda-se assim, a combinação da inibição da osteólise, da cirurgia ortopédica profilática, o uso racional de analgésicos opioides e não opioides, bisfosfonatos, corticosteroides, radioterapia e radionuclídeo. Adicionalmente, o desenvolvimento de terapias individualizadas, tais quais a dos bioefetores, podem significativamente melhorar a qualidade de vida, a capacidade funcional e a sobrevida dos doentes afetados.

Referências bibliográficas

1. Coleman, R. E. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clin. Cancer Res.* 12:6243s-6249s, 2006.
2. Ventafridda, V. et al. Therapeutic strategy. In: Swerlow, M.; Ventafridda, V. (eds) *Cancer pain*. Lancaster: MTP Press. 57-67, 1987.
3. Zeppetella, G. Impact and management of breakthrough pain in cancer. *Curr. Opin. Support Palliat. Care*, 3:1-6, 2009.
4. Jimenez-Andrade, J. M. et al. Bone cancer pain. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1198: 173-181, 2010.
5. Mundy, G.R. Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic Opportunities. *Nat Rev Cancer.* 2: 584-593, 2002.
6. Mohla, S et al. Third North American Symposium on Skeletal Complications of Malignancy: summary of the scientific sessions. *Cancer.* 97:719-725, 2003.
7. Xu, D.L. et al. Clinical features of pathologically confirmed metastatic bone tumors - a report of 390 cases. *Chinese Journal of Cancer.* Nov; 4(11):1404-7, 2005.
8. Vicent, s. et al. Las metástases óseas del cancer. *NA Sist Sanit Navar.* 29 (2):177-188, 2006.
9. Becker, E.L. Chemotactic factors of inflammation. *Trends Pharmacol Sci.* 4(5):223-225, 1983
10. Miao, X.R et al. Bilateral downregulation of Nav1.8 in

- dorsal root ganglia of rats with bone cancer induced by inoculation with Walker 256 breast tumor cells. *BMC Cancer*, 10:216, 2010.
11. Ghilardi, J.R. et al. Selective blockade of the capsaicin receptor TRPV1 attenuates bone cancer pain. *J Neurosci*, 25:3126-3131, 2005.
 12. Mundy, G.R. et al. Growth regulatory factor and bone. *Rev Endocr Metab Disord*. 2: 105-115, 2001.
 13. Kyle, G. et al. A blocking antibody to nerve growth factor attenuates skeletal pain induced by prostate tumor cells growing in bone. *Cancer Res*. 65:9426-9435, 2005.
 14. Siebel, J.S.; Beirith, A.; Calixto, J.B. Evidence for the involvement of metabotropic, neurokinin 1 receptor pathways and protein kinase C in the antinociceptive of dipyron in mice. *Brain Res.*, v.1003, n.1-2, p.61-67, 2004.
 15. Spigset, O et al. Calcitonin as medication in pain? *Nord Med*. 108:54-57, 19993.
 16. Coleman, R.E. et al. Risk and benefit of bisphosphonates. *Br J Cancer* (4):1736-40, 2008.
 17. Senaratne, S.G. et al. Bisphosphonates induce apoptosis in human breast cancer cell. *Br J Cancer*, 82:1459-1468, 2000.
 18. Plulm, G. et al. Tumor progression and angiogenesis in bone metastases from breast cancer: new approaches to an old problem. *Cancer Treat Rev*. 26:11-27, 2000.
 19. Weinfurt, K.P. et al. Effect of zoledronic acid on pain associated with bone metastasis in patients with prostate cancer. *Annals of Oncology*, 17:986-989, 2006.
 20. Koontz, B.F. et al. Palliative Radiation Therapy for Metastatic Ewing sarcoma. *American Cancer Society*. 1790-1793, 2006
 21. Randomized trial of short - versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases. *J Natl Cancer Inst*. 97:798-804, 2005.
 22. Finlay, I. G et al. Radioisotopes for the palliation of metastatic bone cancer: a systematic review. *Lancet Oncol*, 6:392-400, 2005.
 23. Thanos. L. et al. Radiofrequency ablation of osseous metastases for the palliation of pain. *Skeletal Radiol*. 37(3): 189-194, 2008.
 24. Body, J.J. et al. A study of the biological receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand inhibitor, denosumab, in patients with multiple myeloma or bone metastases from breast cancer. *Clin Cancer*, 12:1221-1228, 2006.

9

Sedação paliativa

9.1. Sedação paliativa

9.1.1. Pressupostos

A medicina paliativa representa um grande desafio, desde os anos 60 ao se enfrentar de modo individualizado os problemas concretos apresentados pela nossa sociedade, quando, na perspectiva de uma morte iminente, entram em crise a onipotência da ciência médica.

O desenvolvimento da medicina, especificamente da Oncologia, com a introdução de conceitos modernos na área de quimioterapia, imunoterapia, radioterapia, cirurgia, terapia intensiva, nutrologia e medicina de suporte vêm proporcionando aumento na expectativa e na qualidade de vida, com consequente melhora da sobrevivência dos pacientes considerados fora de possibilidade de recurso terapêutico de cura. Deste modo observamos um aumento crescente do prolongamento do processo de viver e de morrer.

Em 1967, Dame Cecily Saunders, enfermeira, assistente social e médica, fundou em Londres o St. Christofer Hospice, dando início ao Movimento Hospice Moderno, reconhecido como o movimento das curas paliativas. Com a participação de uma equipe interdisciplinar, surgiu um modelo de assistência médica, que mantém a orientação de tratamento curativo e recomenda a abordagem precoce de todos os sintomas desconfortáveis que possam prejudi-

car a qualidade de vida dos doentes. Nasce a nova especialidade medicina paliativa, reconhecida em vários países do mundo e que lentamente passa a ser reconhecida no Brasil.

Em 2002, a Organização Mundial de Saúde (OMS), define Cuidado Paliativo como sendo “a abordagem que promove qualidade de vida aos pacientes e seus familiares, diante de doenças que ameaçam a continuidade da vida, por meio da prevenção e do alívio do sofrimento, o que requer identificação precoce, avaliação e tratamento impecável da dor e de outros sintomas, assim como problemas de natureza física, psicossocial e espiritual”. Deste modo, a ênfase se dá à prevenção do sofrimento.

Para Cicely Saunders, o cuidado paliativo está dirigido ao alívio do sofrimento e da “dor total”, conceito que descreve todos os aspectos vivenciados em especial pelo paciente portador de câncer. Ela descreveu três princípios básicos para alcançar os objetivos dos cuidados paliativos: o tratamento dos sintomas, priorizando o controle adequado da dor, o apoio psicossocial e espiritual e a comunicação contínua entre paciente, equipe que cuida e família, valorizando o paciente como ser único, colocando-o no centro das atenções.

O tratamento paliativo não deve ser confundido com o abandono ou rejeição como a transmitida por alguns médicos quando informam de

maneira cruel para o paciente/família que está morrendo que “não há mais nada a fazer”. Não há mais nada a fazer na perspectiva de cura, já que esta é impossível, mas existe muito a fazer na linha do cuidado da dimensão da mortalidade e da finitude humana maximizando qualidade de vida e o controle dos sintomas indesejáveis⁸⁰⁻⁹¹.

No passado era comum a visão reducionista do doente por não existir a prática dos cuidados paliativos. Rótulos de RHD (regime higieno-dietético) e FPT (Fora de Possibilidades Terapêuticas) que estigmatizavam o enfermo reduziam seus cuidados a esquemas errôneos de sedações analgésicas como as famosas soluções M1, M2, M3, como única opção terapêutica, hoje não mais eticamente aceito. Atualmente estes conceitos estão totalmente ultrapassados, compreendendo-se que cada indivíduo é único e como tal, exige um enfoque de cuidados particularizados e diferenciados, através de uma equipe multiprofissional, com o objetivo de auxiliar o paciente e familiar a viverem intensamente cada momento de sua vida, permitindo desta forma o fechamento de sua biografia.

Cuidado paliativo tem como princípios^{84,85,93}:

- Promover o alívio da dor e de outros sintomas angustiantes;
- Reafirmar a vida e encarar a morte como um processo natural;
- Não acelerar e tampouco adiar a morte;
- Integrar os aspectos psicossociais e espirituais ao cuidado físico;
- Oferecer um sistema de suporte que auxilia o paciente a viver tão ativamente quanto possível, até a sua morte;
- Oferecer um sistema de suporte que auxilia a família e entes queridos a sentirem-se amparados durante todo o processo da doença;
- Iniciar os cuidados o mais precocemente possível, junto a outras medidas de prolongamento de vida, como a quimioterapia e a radioterapia, e incluir todas as investigações necessárias para melhor compreensão e manejo dos sintomas;

- Impedir o prolongamento do sofrimento com terapias fúteis, dispendiosas e inúteis.

O paciente que vivencia uma doença terminal é marcado pelo elevado grau de deterioração do estado geral que evidencia a morte iminente em horas ou dias e que progressivamente levará ao rebaixamento da consciência ou ao surgimento de sintomas de difícil controle ocasionando grande impacto emocional para os pacientes e familiares. Neste momento é fundamental redefinir os objetivos terapêuticos para controle dos sintomas, avaliar a necessidade da sedação paliativa e oferecer apoio ao paciente e a família. Quando o sofrimento físico ou emocional próximo da morte é tão intenso e refratário aos medicamentos habituais torna-se indicativa a sedação paliativa, com o objetivo de aliviar o sofrimento intratável do paciente próximo a sua finitude.

9.1.2. Definição

Sedação paliativa é a administração deliberada de fármacos em doses e combinações necessárias para reduzir o nível de consciência, com o consentimento do paciente ou de seu responsável, e possui o objetivo de aliviar adequadamente um ou mais sintomas refratários ao tratamento específico em pacientes com doença avançada terminal^{79,80}. Considera-se também como uma forma de sedação primária, que pode ser contínua ou intermitente, superficial ou profunda.

O termo “sedação terminal” foi muito utilizado no passado como sinônimo de sedação paliativa, contudo, este termo vem sendo abandonado em função do sentido da palavra “terminal”, que pode levar a interpretação de que o objetivo da sedação seja “terminar” a vida⁷⁹. É importante reafirmar a diferença entre eutanásia e sedação paliativa. Eutanásia tem por objetivo por fim à vida, justificada pelo sofrimento. Princípio aceito por bioéticos e especialistas em medicina legal é o princípio do duplo-efeito. Ele justifica o uso de várias classes de fármacos, como os opioides, mesmo que as doses neces-

sárias para que o paciente se sinta confortável impliquem em risco não pretendido, mas previsível, para o doente. A importância em manter o doente confortável no fim da vida é a responsabilidade mais importante do médico e justifica os riscos das medicações necessárias para obter este conforto⁹².

A administração de uma sedação paliativa não significa necessariamente supressão permanente do nível de consciência, já que seu objetivo é proporcionar conforto através do controle do sintoma. Assim, o nível de sedação deverá ser titulado em função da necessidade de cada paciente. A decisão para sedar nunca é uma decisão fácil. Em série publicada por Porta et al.⁷⁸, 45% dos pacientes participou de alguma forma no processo de tomada de decisão e em 98% dos casos, a família participou da decisão para iniciar a sedação terminal.

9.1.3. Sintomas refratários

Em 1994, Cherny e Portenoy⁸¹ definiram pela primeira vez o termo “sintoma refratário” da seguinte forma: “o termo refratário pode ser aplicado quando um sintoma não pode ser adequadamente controlado apesar de agressivos esforços para identificar um tratamento tolerável, que não comprometa a consciência do paciente”. Posteriormente, o Comitê de Ética da SECPAL⁸⁰ (Sociedade Espanhola de Cuidados Paliativos) propôs a seguinte definição de sintoma refratário: “sintoma que não pode ser adequadamente controlado apesar dos intensos esforços para encontrar um tratamento tolerável em um prazo de tempo razoável sem que comprometa a consciência do paciente”.

São considerados critérios diagnósticos para sintoma refratário a incapacidade de obter controle adequado do sintoma a despeito de outras possíveis intervenções invasivas e não-invasivas, a morbidade aguda e crônica intolerável e a baixa probabilidade de alívio do sintoma em curto prazo^{81,82}. De forma ideal, a determinação da refratariedade de um sintoma deve incluir, sem-

pre que possível, o consenso com outros membros da equipe que assistem o enfermo e/ou assessoria de outros especialistas envolvidos no cuidado. O respeito ao consentimento e à autonomia do doente é fundamental; o desejo verbal expresso pelo paciente deve ser considerado suficiente, mas é imprescindível que tal desejo esteja adequadamente registrado no prontuário do paciente. No caso da impossibilidade ou não desejo em participar desta tomada de decisões, a família ou o cuidador principal devem ser consultados acerca dos desejos manifestados anteriormente pelo paciente; nesta situação obter o consentimento familiar torna-se especialmente importante.

Os sintomas refratários mais comumente relatados na literatura são a dor, dispneia e o delírio hiperativo. Contudo, é importante ressaltar que a partir do momento que a literatura reconhece o sofrimento psico-existencial como sintoma, este poderá se tornar passível de sedação paliativa, caso se torne sintoma refratário. Em 2004, Morita et al.⁸³ descreveram a prevalência de sedação paliativa para alívio do sofrimento psicoexistencial em 1% dos casos. Nesta série, se considerou como principais sintomas psicoexistentiais dignos de sedação a desesperança (61%), a dependência e a inabilidade para o autocuidado (48%), o medo, a ansiedade e o pânico da morte (33%), o desejo de controlar o momento da morte (24%), o isolamento e a ausência de suporte social (22%). Antes da sedação profunda e contínua, os pacientes receberam sedação intermitente (94%), atendimento psiquiátrico, psicológico e/ou religioso (59%); dentre os pacientes com depressão, 89% recebeu antidepressivos e 35% atendimento psiquiátrico.

9.1.4. Considerações éticas⁸⁰ em relação à sedação paliativa

Ao ser cogitada a sedação paliativa para controle de sintomas refratários, verificar as seguintes considerações éticas: presença de um sintoma reconhecido como refratário pela equipe que

assiste o paciente, objetivo de redução da angústia e/ou sofrimento do paciente, redução proporcional do nível de consciência para a necessidade de alívio do sofrimento e em caso de necessidade de “Sedação em Agonia”, a expectativa de horas a dias de vida.

Atualmente a bioética pode ser definida como um instrumento de reflexão e ação, baseada nos quatro princípios definidos por Beauchamp e Childress da autonomia, beneficência, não-maleficência e justiça. Busca o estabelecimento de um novo contrato social entre sociedade, cientistas, profissionais de saúde e governo⁸⁶. Seguindo estes quatro princípios, a autonomia do paciente deve ser respeitada ao concordar com as prioridades e objetivos do cuidado^{90,91}. Sempre que possível os pacientes, junto aos familiares e cuidadores, devem medir os benefícios e os ônus do tratamento (beneficência) e avaliar os riscos e benefícios de cada decisão clínica (não-maleficência), evitando o tratamento fútil e inútil que gera sofrimento desnecessário, que não se coaduna com os objetivos de prevenção, cura, cuidado, reabilitação e alívio da dor⁸⁹.

O princípio da justiça, enquanto um dos pilares da bioética pressupõe o cuidado e proteção adequada às pessoas enfraquecidas em sua capacidade física, psíquica e de decisão⁸⁶. Autonomia⁸⁷ é o direito que cada indivíduo tem de tomar decisões informadas a respeito das intervenções sobre si mesmo. O princípio da autonomia do paciente é a base do consentimento informado e estabelece a necessidade de fazer um bem ao paciente. Os elementos do consentimento informado incluem informações sobre a doença, (as intervenções propostas e alternativas de tratamento, risco e benefícios e opção de “fazer nada”), entendimento das informações, capacidade de tomada de decisão e acordo voluntário para as intervenções. A capacidade para tomar decisão é a habilidade para evidenciar uma escolha, para entender e avaliar os riscos e consequências da decisão e habilidade

para manipular informação racional. A competência necessária para exercer o princípio da autonomia, tem também uma dimensão cognitiva e dimensão afetiva, considerando assim conhecimentos, crenças, sentimentos que interferem na decisão^{87,88}.

9.1.5. Classificações e definições

Classificação da sedação, segundo objetivo, temporalidade e intensidade⁸⁰:

I. Segundo o objetivo:

- Primária: é a redução da consciência do paciente que se busca como finalidade de uma intervenção terapêutica;
- Secundária: a redução da consciência é efeito secundário da medicação.

II. Segundo a temporalidade:

- Intermitente: permite períodos de alerta do paciente;
- Contínua: a redução do nível de consciência é de forma permanente.

III. Segundo a intensidade:

- Superficial: é aquela que permite a comunicação do paciente (verbal ou não verbal);
- Profunda: é aquela que mantém o paciente em estado de inconsciência.

9.1.6. Fármacos utilizados em sedação paliativa

Uma recente revisão sistemática de literatura⁸⁰ sobre sedação paliativa, incluindo 13 séries de casos e 14 relatos de casos, concluiu que os estudos se limitavam a definir e classificar os tipos de sedação, suas indicações e condições éticas de aplicação. Infelizmente, um melhor nível de evidência não pôde ser obtido pela ausência de ensaios clínicos aleatórios, o que torna evidente a grande controvérsia ética quanto à sedação paliativa.

Os fármacos ideais para uso em sedação paliativa devem apresentar ação rápida, fácil titulação e mínimos efeitos colaterais. A exposição prévia ao uso de opioides, a eventual desen-

volvimento de tolerância ao mesmo, idade do paciente, história prévia de abuso de drogas e álcool, e comorbidades associadas são aspectos relevantes para a escolha dos fármacos a serem utilizados na sedação paliativa. Kira⁹⁵ resalta aspectos importantes sobre a prática de sedação paliativa, que acreditamos ser de extrema valia na prática clínica diária:

- Cada paciente deve receber o sedativo e dose adequados para paliar o seu sintoma refratário específico; o objetivo da sedação paliativa é, primariamente, sedar o sintoma refratário e não o paciente;
- Não utilizar meperidina;
- Sempre que possível, iniciar com a menor dose de sedativo (sedação leve);
- Os opioides são medicações primariamente analgésicas, e não sedativas. A única exceção a essa regra é a associação morfina com midazolam para sedação paliativa da dispneia refratária;
- Para agitação, por efeito paradoxal ou não do midazolam, deve-se associar um neuroléptico (haloperidol ou clorpromazina) à sedação;

- Em delírio agitado refratário, o sedativo inicial deve ser um neuroléptico em doses progressivas. Somente associar o midazolam nos casos de sedação difícil.

9.1.7. Os grupos de fármacos mais comumente utilizados em sedação paliativa no Brasil estão listados na Tabela 1^{80,95}

9.1.8. Disposições legais

De acordo com o Conselho Federal de Medicina, o novo Código de Ética Médica⁹⁶, que entrou em vigor a partir de 13/04/2010, é composto de 25 princípios fundamentais do exercício da Medicina, 10 normas diceológicas, 118 normas deontológicas e quatro disposições gerais. A transgressão das normas deontológicas sujeitará os infratores às penas disciplinares previstas em lei.

9.1.9. Em relação aos cuidados paliativos, destacamos:

Capítulo I - Princípios Fundamentais, item XXII - Nas situações clínicas irreversíveis e terminais, o médico evitará a realização de proce-

Tabela 1 - Grupos de fármacos mais comumente utilizados em sedação paliativa no Brasil

Fármaco e sintomas	Dose	Via de administração*	Observações
Midazolam Dor Dispneia Delírio agitado Sofrimento psíquico	Dose de indução em bolus de 2,5-5mg Dose inicial 0,42-0,8 mg/h Dose de resgate de 2,5-5 mg Dose máxima 20 mg/h	IV SC	O início de ação por via SC ocorre entre 5 e 10 minutos. Em pacientes com histórico de uso prévio de benzodiazepínicos são indicadas dose de indução e de resgate de 5-10 mg.
Clorpromazina Delírio como sintoma predominante	Dose de 12,5-50 mg a cada 4-12 horas	IV SC VO	Dose máxima 25-37,5 mg/dia.
Levomepromazina Delírio como sintoma predominante	Dose de indução em bolus de 12,5-25mg Iniciar infusão contínua Dose de resgate com bolus de 12,5 mg	IV SC VO	Dose máxima de 300 mg/dia.
Haloperidol Delírio	Dose de 2,5-5 mg a cada 12-12 horas	IV SC	Dose máxima de 5-10 mg/dia.

* IV: intravenoso, SC: subcutâneo, VO: via oral.

dimentos diagnósticos e terapêuticos desnecessários e propiciará aos pacientes sob sua atenção todos os cuidados paliativos apropriados.

Capítulo V - Relação com Pacientes e Familiares, é vedado ao médico: Art. 36. Abandonar paciente sob seus cuidados.

- § 2º Salvo por motivo justo, comunicado ao paciente ou aos seus familiares, o médico não abandonará o paciente por ser este portador de moléstia crônica ou incurável e continuará a assisti-lo, ainda que para cuidados paliativos.
- Parágrafo único. Nos casos de doença incurável e terminal, deve o médico oferecer todos os cuidados paliativos disponíveis sem empreender ações diagnósticas ou terapêuticas inúteis ou obstinadas, levando sempre em consideração a vontade expressa do paciente ou, na sua impossibilidade, a de seu representante legal.

Atualmente, a Câmara Técnica sobre a Terminalidade da Vida e Cuidados Paliativos⁹⁷, do Conselho Federal de Medicina (CFM), vem trabalhando arduamente com o objetivo de divulgar e estabelecer diretrizes para a normatização da melhor prática em cuidados paliativos, bem como formação e educação continuada na área.

9.1.3. Conclusões

Consideramos inadequado perpetuar o mito que o controle adequado dos sintomas no fim da vida seja inevitavelmente associado com acelerar a morte. O preconceito pode levar a relutância no uso dessas medicações e falha em oferecer conforto seguro e alívio adequado dos sintomas para um grupo de doentes em situação especialmente vulnerável.

Referências bibliográficas

1. Dunn GP, Johnson AG: Surgical Palliative Care, Oxford: Oxford University Press; 2004:1-267.
2. Wagman L: Preface: Palliative surgical oncology. *Surg Oncol Clin North Am* 2004; 13(3):xi-xii.
3. Surgeon's Palliative Care Workgroup: Office of Promot-

ing Excellence in End-of-Life Care: Surgeon's Palliative Care Workgroup report from the field. *J Am Coll Surg* 2003; 197:660-686.

4. Cady B, Miner T, Morgentaler A: Part 2: Surgical palliation of advanced illness. What's new, what's helpful. *J Am Coll Surg* 2005; 200:281-290.
5. ICRU Report 62 - Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy, (Supplement to ICRU Report 50). International Commission on Radiation Units and Measurements, Bethesda, MD, 1999.
6. Milano MT, Constine LS, Okunieff P: Normal tissue tolerance dose metrics for radiation therapy of major organs. *Semin Radiat Oncol* 2007, 17:131-140.
7. Nieder C, Grosu AL, Andratschke NH, et al. Update of human spinal cord reirradiation tolerance based on additional data from 38 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006, 66:1446-1449
8. Gerszten PC, Burton SA, Ozhasoglu C, et al. Radiosurgery for spinal metastases: clinical experience in 500 cases from a single institution. *Spine* 2007, 32:193-199.
9. Gerszten PC, Ozhasoglu C, Burton SA, et al. CyberKnife frameless stereotactic radiosurgery for spinal lesions: clinical experience in 125 cases. *Neurosurgery* 2004, 55:89-98.
10. De Salles AA, Pedrosa AG, Medin P, et al. Spinal lesions treated with Novalis shaped beam intensity-modulated radiosurgery and stereotactic radiotherapy. *J Neurosurg* 2004, 101(Suppl 3):435-440.
11. Hamilton AJ, Lulu BA, Fosmire H, et al. LINAC-based spinal stereotactic radiosurgery. *Stereotact Funct Neurosurg* 1996, 66:1-9.
12. Benzil DL, Saboori M, Mogilner AY, et al. Safety and efficacy of stereotactic radiosurgery for tumors of the spine. *J Neurosurg* 2004, 101(Suppl 3):413-418
13. Chang EL, Shiu AS, Lii MF, et al. Phase I clinical evaluation of near-simultaneous computed tomographic image-guided stereotactic body radiotherapy for spinal metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004, 59:1288-1294.
14. Yamada Y, Lovelock DM, Yenice KM, et al. Multifractionated image-guided and stereotactic intensity-modulated radiotherapy of paraspinal tumors: a preliminary report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005, 62:53-61.
15. Jin JY, Chen Q, Jin R, et al. Technical and clinical experience with spine radiosurgery: a new technology for management of localized spine metastases. *Technol Cancer Res Treat* 2007, 6:127-133.
16. Ryu S, Rock J, Rosenblum M, et al. Patterns of failure after single-dose radiosurgery for spinal metastasis. *J Neurosurg* 2004, 101(Suppl 3):402-405.
17. Yamada Y, Bilsky MH, Lovelock DM, et al. High-dose, single-fraction image-guided intensity-modulated radiotherapy for metastatic spinal lesions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008, 71:484-490.
18. Chang EL, Shiu AS, Mendel E, et al.: Phase I/II study of stereotactic body radiotherapy for spinal metastasis and

- its pattern of failure. *J Neurosurg Spine* 2007, 7:151-160.
19. Yin FF, Ryu S, Ajlouni M, et al Image-guided procedures for intensity-modulated spinal radiosurgery. Technical note. *J Neurosurg* 2004, 101(Suppl 3):419-424.
 20. Gagnon GJ, Henderson FC, Gehan EA, et al. Cyberknife radiosurgery for breast cancer spine metastases: a matched-pair analysis. *Cancer* 2007, 110:1796-1802
 21. Sahgal A, Larson D, Chang EL: Stereotactic body radiosurgery for spinal metastases: a critical review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008, 71(3):652-665.
 22. Ryu S, Jin JY, Jin R, et al. Partial volume tolerance of the spinal cord and complications of single-dose radiosurgery. *Cancer* 2007, 109:628-636.
 23. Sahgal A, Gibbs I, Ryu S, et al. Preliminary guidelines for avoidance of radiation-induced myelopathy following spine stereotactic body radiosurgery (SBRS) [abstract]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008, 72:S220.
 24. Yamada Y, Bilsky MH, Lovelock DM, et al. High-dose, single-fraction image-guided intensity-modulated radiotherapy for metastatic spinal lesions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008, 71:484-490.
 25. Forquer JA, Fakiris AJ, Timmerman RD, et al. Brachial plexopathy (BP) from stereotactic body radiotherapy (SBRT) in early-stage NSCLC: Dose-limiting toxicity in apical tumor sites [abstract]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008, 72:S36-37.
 26. Chang JY, Balter P, Dong L, et al. Early results of stereotactic body radiation therapy (SBRT) in centrally/superiorly located stage I or isolated recurrent NSCLC [abstract]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008, 72:S463.
 27. Roland T, Skeel and Samir N. Khleif – Biologic and Pharmacologic Basis of Cancer Chemotherapy and Biotherapy Chapter 1 - Handbook of Cancer Chemotherapy – Seventh Edition.
 28. Friedland ML. Combination Chemoterapy. In: Perry MC, ed. *The Chemotherapy Source Book*, Baltimore: Williams e Wilkins, 1996:630-78.
 29. Chabner B, Longo DC. *Cancer Chemotherapy and Biotherapy: Principles and Practice*, 4th ed. Philadelphia: Lippincott. Willians e Wilkins, 2005:1000.
 30. Matthew J. Ellis ed Sandra M. Swan. *Steroid hormone therapies for cancer – Chapter 6 - Cancer Chemotherapy and Biotherapy- Principles and Practice - Bruce A. Chabner e Dan L. Longo*, 3 th ed. Lippincott. Willians e Wilkins, 2002.
 31. Beatson GW. On the treatment of imperable carcinoma of the mamma: suggestions for a new method of treatment with illustrative cases. *Lancet* 1896; 2: 104-107.
 32. Huggins C, Hodges CV. Studies of protastic cancer: the effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1941; 1: 293-297.
 33. Paes FM, Serafini AN. Systemic metabolic radiopharmaceutical therapy in the treatment of metastatic bone pain. *Semin Nucl Med*. 2010 Mar; 40(2):89-104.
 34. Berenson JR, Yellin O, Patel R, et al. A phase I study of samarium lexidronam/bortezomib combination therapy for the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma. *Clin Cancer Res*. 2009 Feb 1; 15(3):1069-75.
 35. Sartor O, Reid RH, Bushnell DL, et al. Safety and efficacy of repeat administration of samarium Sm-153 lexidronam to patients with metastatic bone pain. *Cancer*. 2007 Feb 1; 109(3):637-43. PMID: 17167764 [PubMed - indexed for MEDLINE] Free Article Related citations.
 36. Tripathi M, Singhal T, Chandrasekhar N, et al. Samarium-153 ethylenediamine tetramethylene phosphonate therapy for bone pain palliation in skeletal metastases. *Indian J Cancer*. 2006 Apr-Jun;43(2):86-92
 37. Etchebehere EC, Pereira Neto CA, Lima MC e cols. Treatment of bone pain secondary to metastases using samarium-153-EDTMP. *Sao Paulo Med J*. 2004 Sep 2;122(5):208-12. Epub 2004 Nov 10.
 38. Sapienza MT, Ono CR, Guimarães MI, et al. Retrospective evaluation of bone pain palliation after samarium-153-EDTMP therapy. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo*. 2004 Dec;59(6):321-8. Epub 2005 Jan 11.
 39. Anderson PM, Wiseman GA, Erlandson L, et al Gemcitabine radiosensitization after high-dose samarium for osteoblastic osteosarcoma. *Clin Cancer Res*. 2005 Oct 1; 11(19 Pt 1):6895-900.
 40. Li L, Liang Z, Deng H, et al. Samarium-153-EDTMP bone uptake rate and its relation to therapeutic effect. *Chin Med J (Engl)*. 2002 Jul; 115(7):1096-8.
 41. Serafini AN. Samarium Sm-153 lexidronam for the palliation of bone pain associated with metastases. *Cancer*. 2000 Jun 15; 88(12 Suppl):2934-9. Review.
 42. O'Duffy EK, Oliver FJ, Chatters SJ, et al. Chromosomal analysis of peripheral lymphocytes of patients before and after radiation synovectomy with samarium-153 particulate hydroxyapatite. *Rheumatology (Oxford)*. 1999 Apr; 38(4):316-20.
 43. van Rensburg AJ, Alberts AS, Louw WK. Quantifying the radiation dosage to individual skeletal lesions treated with samarium-153-EDTMP. *J Nucl Med*. 1998 Dec; 39(12):2110-5.
 44. Alberts AS, Brighton SW, Kempff P, et al Samarium-153-EDTMP for palliation of ankylosing spondylitis, Paget's disease and rheumatoid arthritis. *J Nucl Med*. 1995 Aug; 36(8):1417-20.
 45. Bayouth JE, Macey DJ, Kasi LP, et al. Dosimetry and toxicity of samarium-153-EDTMP administered for bone pain due to skeletal metastases. *J Nucl Med*. 1994 Jan;35(1):63-9.
 46. Ana Macedo, António Araújo, Fernando Carvalho Melo e colegas. Análise custo-efetividade do samário-153-edtmp versus terapêutica convencional da dor em doentes com metástases ósseas múltiplas dolorosas em portugal. *Acta Med Port* 2006; 19: 421-426.
 47. Marcelo Tatit Sapienza, Carla Rachel Ono, Maria Inês Cury Guimarães, et al. Retrospective Evaluation Of Bone Pain Palliation After Samarium-153-EDTMP Therapy. *Rev. Hosp. Clín. Fac. Med. S. Paulo* 59(6):321-328, 2004.

48. M Coburn, D Tetes, H J Wanebo. Recurrent thyroid cancer. Role of surgery versus radioactive iodine (I131). *Ann Surg.* 1994 June; 219(6):587-595.
49. Sawka AM, Brierley JD, Tsang RW, et al. An updated systematic review and commentary examining the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation in well-differentiated thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2008; 37:457-480.
50. Sawka AM, Thephamongkhon K, Brouwers M, et al. Clinical review 170: a systematic review and metaanalysis of the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation for well-differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:3668-3676. (*)
51. Jonklaas J, Sarlis NJ, Litofsky D, et al. Outcomes of patients with differentiated thyroid carcinoma following initial therapy. *Thyroid.* 2006; 16:1229-1242.
52. Bal CS, Kumar A, Pant GS. Radioiodine dose for remnant ablation in differentiated thyroid carcinoma: a randomized clinical trial in 509 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:1666-1673. (*)
53. Maxon HR, Englaro EE, Thomas SR, et al. Radioiodine-131 therapy for well-differentiated thyroid cancer – A quantitative radiation dosimetric approach: outcome and validation in 85 patients. *J Nucl Med.* 1992;33:1132-1136. (*)
54. Muresan MM, Olivier P, Leclere J, et al. Bone metastases from differentiated thyroid carcinoma. *Endocr Relat Cancer.* 2008; 15:37-49. (*)
55. Rubino C, de Vathaire F, Dottorini ME, et al. Second primary malignancies in thyroid cancer patients. *Br J Cancer.* 2003; 89:1638-1644. (*)
56. Mhaskar R, Redzepovic J, Wheatley K, et al. Bisphosphonates in multiple myeloma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Mar 17; 3:CD003188.
57. Yoneda T. Secondary osteoporosis UPDATE. Pathophysiology and management of cancer treatment-induced bone loss/fractures. *Clin Calcium.* 2010 May; 20(5):690-9.
58. Davison KS, Siminoski K, Adachi JD, et al. The effects of antifracture therapies on the components of bone strength: assessment of fracture risk today and in the future. *Semin Arthritis Rheum* 2006; 36:10-21.
59. MacLean C, Newberry S, Maglione M, et al. Systematic review: comparative effectiveness of treatments to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis. *Ann Intern Med* 2008; 148:197-213.
60. Wells G, Cranney A, Boucher M, et al. Bisphosphonates for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women: a metaanalysis [Technology Report no. 69]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2006. Available: www.cadth.ca/index.php/en/hta/reports-publications/search/publication/659 (accessed 2009 Feb. 4).
61. Nguyen ND, Eisman JA, Nguyen TV. Anti-hip fracture efficacy of bisphosphonates: a Bayesian analysis of clinical trials. *J Bone Miner Res* 2006; 21:340-9.
62. Wells GA, Cranney A, Peterson J, et al. Etidronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women [review]. *Cochrane database Syst Rev* 2008;(1):CD003376.
63. Boonen S, Laan RF, Barton IP, et al. Effect of osteoporosis treatments on risk of nonvertebral fractures: review and meta-analysis of intention-to-treat studies. *Osteoporos Int* 2005; 16:1291-8.
64. Cranney A, Wells G, Willan A, et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. II. Meta-analysis of alendronate for the treatment of postmenopausal women. *Endocr Rev* 2002;23:508-16.
65. Papapoulos SE, Quandt SA, Liberman UA, et al. Meta-analysis of the efficacy of alendronate for the prevention of hip fractures in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2005;16:468-74.
66. Wells GA, Cranney A, Peterson J, et al. Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women [review]. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(1):CD001155.
67. Wells G, Cranney A, Peterson J, et al. Risedronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(4):CD004523.
68. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 356:1809-22.
69. Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS, et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med* 2007; 357:1799-809.
70. Chesnut III CH, Skag A, Christiansen C, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004; 19:1241-9.
71. Delmas PD, Recker RR, Chesnut CH III, et al. Daily and intermittent oral ibandronate normalize bone turnover and provide significant reduction in vertebral fracture risk: results from the BONE study. *Osteoporos Int* 2004; 15:792-8.
72. Khosla B, Burr D, Cauley J, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2007; 22:1479-91.
73. Bisphosphonates marketed as alendronate (Fosamax, Fosamax Plus D), etidronate (Didronel), ibandronate (Boniva), pamidronate (Aredia), risedronate (Actonel, Actonel W/Calcium), tiludronate (Skelid), and zoledronic acid (Reclast, Zometa). Rockville (MD): US Food and Drug Administration; 2007. Available: www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm150837.htm (accessed 2009 Sept. 22).
74. Poupak Rahmani, MD PhD and Suzanne Morin, MD MSc. Prevention of osteoporosis-related fractures among postmenopausal women and older men. *CMAJ.* 2009

II Consenso de Dor Oncológica

- November 24; 181(11): 815–820.
75. Ross JR, Saunders Y, Edmonds PM, et al A systematic review of the role of bisphosphonates in metastatic disease. *Health Technol Assess*. 2004; 8(4):1-176.
76. Clézardin P. Antitumor properties of the bisphosphonate zoledronate and potential therapeutic implications in the clinic. *Bull Cancer*. 2010 Jul 1.
77. Spizzo G, Seeber A, Mitterer M. Routine use of pamidronate in NSCLC patients with bone metastasis: results from a retrospective analysis. *Anticancer Res*. 2009 Dec;29(12):5245-9.
78. Hu XY, Zou QF, Jin C, et al. Efficacy of zoledronic acid combined with chemotherapy in treatment of skeletal metastases of non-small cell lung cancer and the bone metabolic markers. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2010 Jun;30(6):1343-6.
79. Papapetrou PD. Bisphosphonate-associated adverse events. *Hormones (Athens)*. 2009 Apr-Jun;8(2):96-110.
80. Porta S. J., Ylla-Català E. B., Estfbalez A. G. et al. Estudio multicéntrico catalano-baleár sobre la sedación terminal en cuidados paliativos. *Med Pal* 1999; 6:153-158.
81. Morita, T.; Tsuneto, S.; Shima, Y. Definition of sedation for symptom relief: a systematic literature review and a proposal of operational criteria. *J Pain Symptom Manage*, v.24, p.447-53, 2002.
82. SECPAL. Sedación en cuidados paliativos. Sociedad Española de Cuidados Paliativos. Disponível em: http://www.secpal.com/guiasm/index.php?acc=see_guiaEtid_guia=8. Acesso em: 07 agosto 2010.
83. Cherny N, Portenoy R. Sedation in the management of refractory symptoms: guidelines for evaluation and treatment. *J Palliat Care* 1994; 10:31-8.
84. Furst, CJ, Doyle, D. The terminal phase. In: Doyle D, Hanks G, Cherny N, Camon K. Edited by: *Oxford Textbook of Palliative Medicine*. Third Edition. Oxford – UK: University Press; 2005. cap 18, p. 53-57.- 1128.
85. Morita, T. Palliative sedation to relieve psycho-existential suffering of terminally ill cancer patients. *J Pain Symptom Manage*, 2004; 28:445-50.
86. World Health Organization. Better palliative care for older people. Geneva: WHO; 2004.
87. World Health Organization. Cancer pain relief and palliative care. Geneva: WHO; 1990.
88. Pessini, L.; Barchifontaine, C. P. (Orgs). *Bioética e longevidade humana*. São Paulo: Centro Universitário São Camilo: Loyola, 2006. 560p.
89. Rodriguez, T. P; Barrera, L. R. Analisis de problemas éticos frecuentes em medicina paliativa. *ARS Médica*, Santiago, v.11, n. 11, p 43-56, 2005. Disponível em: <http://escuela.med.puc.cl/publ/ArsMedica11/Ars03.html>. Acesso em 07 agosto 2010.
90. Rodriguez, T. P. Principios éticos relevantes en la atención de pacientes terminales. *ARS Médica*, Santiago, v. 12, n.12, p. 31-38, 2006. Disponível em: <http://escuela.med.puc.cl/publ/ArsMedica12/PrincipiosEticos.html>. Acesso em 07 agosto 2010.
91. Pessini, L. Distanásia: até quando prolongar a vida. São Paulo: Loyola, 2001. 431 p.
92. Pessini, L.; Barchifontaine, C. P. (Orgs). *Fundamentos da bioética*. São Paulo: Paulus, 1996.
93. Pessini, L; Bertachini, L. (orgs). *Humanização e cuidados paliativos*. São Paulo: Loyola, 2004. 319 p.
94. Nigel Sykes and Andrew Thoerns. *Lancet Oncol* 2003; 4:312-18.
95. Maciel, Maria Goretti Sales. Definições e Princípios. In: *Cuidados Paliativos*. Coordenação Institucional de Reinaldo Ayer de Oliveira. São Paulo: Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo, 2008. 689p.
96. Krakauer EL, Penson RT, Trug RD, et al. Sedation for intractable distress of a dying patient: Acute Palliative Care and the principle of double effect. *The Oncologists* 2000; 5: 53-62.
97. Kira, C M. Sedação Paliativa. In: *Manual de Cuidados Paliativos*. Editor Ricardo Tavares de Carvalho. Academia Nacional de Cuidados Paliativos, 2009, 1ª edição. 202-213p.
98. Código de Ética Médica. Disponível em: <http://portal.cfm.org.br/>. Acesso em 7 agosto 2010.
99. Câmara Técnica de Terminalidade da Vida e Cuidados Paliativos. Disponível em: <http://www.paliativo.org.br/noticias/tag/camara-tecnica-de-terminalidade-da-vida-e-cuidados-paliativos/>

10

Tópicos especiais

10.1. Aspectos éticos e regulatórios do uso de opioides no Brasil

10.1.1. A legislação regulatória da disponibilidade e prescrição dos opioides no Brasil

O controle governamental do comércio e uso dos opioides não é fato recente no Brasil. Um dos primeiros documentos que se referem à tentativa de regulamentar o seu comércio foi o **Edital da Câmara de São Paulo**, publicado no dia 9 de fevereiro de 1737, que proibia aos que não fossem médicos, boticários, ou cirurgiões, vender ópio em seus estabelecimentos^{1,2}.

Os sentenciados solicitaram ao Ouvidor Geral a liberação do comércio da droga. Como a resposta do Ouvidor foi negativa encaminharam ao Rei D. João V uma petição para revisão da proibição. O então governante após estudar o caso sob a óptica financeira não quis contrariar uma parcela relevante de seus contribuintes e decidiu ordenar à Capitania de São Paulo a liberação da venda da droga nos estabelecimentos excluídos, como dantes^{1,2}.

O controle do uso de entorpecentes, já em 1921 estava confiado à Inspetoria de Fiscalização do Exercício da Medicina, que, anos mais tarde, seria o Serviço Nacional, dentro da estrutura do Departamento Nacional de Saúde, do Ministério da Educação e Saúde. Sua ação estava limitada ao Rio de Janeiro, onde realizava

uma fiscalização superficial, corrupta, precária e, limitada^{1,2}.

A regulamentação de dois artigos do **Decreto nº 16.969**, de 3 de setembro de 1921, baixada em 1928 pelo Ministério da Justiça e Negócios Interiores, impunha disposição para aposição do visto nas requisições provenientes de outros Estados¹.

Em 1934, novas instruções da Diretoria Nacional de Saúde e Assistência, davam maior importância ao trabalho nos Estados, integrando-os na responsabilidade pela fiscalização de entorpecentes, mediante providências que o situavam em pé de igualdade com o órgão federal, então denominado Inspetoria de Fiscalização do Exercício Profissional, subordinado à Diretoria de Defesa Sanitária Internacional e da Capital da República^{1,2}.

O **Decreto-Lei nº 891**, de 25 de novembro de 1938³, que revogou os atos anteriores, veio para tornar a legislação sobre entorpecentes, mais ampla e disciplinada. O uso dos psicotrópicos foi regulamentado posteriormente pela Portaria de 30 de junho de 1965, que disciplinava a produção e o comércio de tais produtos e pelo **Decreto-Lei nº 159**, de 10 de fevereiro de 1967⁴, que dispunha sobre as substâncias capazes de determinar dependência física ou psíquica.

Em 21 de dezembro de 1976 foi editado o

Decreto nº 78.992⁵, de que regulamentou a **Lei nº 6.368**, de 21 de outubro de 1976⁶, que dispunha sobre medidas de prevenção e repressão do tráfico ilícito e uso indevido de substâncias entorpecentes ou que determinam dependência física ou psíquica, da qual se destacavam os seguintes artigos, por serem relacionados a prescrição dos opioides.

Art. 16 - Os médicos, dentistas e farmacêuticos deverão observar, rigorosamente, os preceitos legais e regulamentares sobre a prescrição de substâncias entorpecentes ou que determinem dependência física ou psíquica.

Art. 17 - Ao Serviço Nacional de Fiscalização da Medicina e Farmácia compete baixar instruções de caráter geral ou especial sobre modelos de receituários oficiais para a prescrição de substância entorpecente ou que determine dependência física ou psíquica, bem como aprovar modelos para a elaboração de estatísticas e balanços.

Art. 18 - De toda receita, bula, rótulo e embalagem de especialidade farmacêutica que contenha substância entorpecente ou que determine dependência física ou psíquica deverá constar, obrigatoriamente, em destaque e em letras de corpo maior do que o texto, a expressão: *Atenção - Pode causar dependência física ou psíquica.*

Parágrafo único - O disposto neste artigo quanto a bulas, rótulos e embalagens será cumprido conforme plano de implantação gradativa elaborado pelo Serviço Nacional de Fiscalização da Medicina e Farmácia, que deverá estar concluído dentro do prazo de 180 dias.

Porém em 23 de agosto de 2006 foi editada a **Lei nº 11.343**⁷ que revogou a **Lei nº 6.368**, de 21 de outubro de 1976⁶, e instituiu o Sistema Nacional de Políticas Públicas sobre Drogas – Sisnad, prescrevendo as medidas para prevenção do uso indevido, atenção e reinserção social de usuários e dependentes de drogas, estabelecendo as normas para repressão à produção não autorizada e ao tráfico ilícito

de drogas, definindo os crimes e as penas a serem aplicadas a quem adquirir, guardar, tiver em depósito, transportar ou trouxer consigo, para consumo pessoal, drogas sem autorização ou em desacordo com determinação legal ou regulamentar.

Diversamente da **Lei nº 6.368**, de 21 de outubro de 1976⁶, por ela revogada a **Lei nº 11.343**, de 23 de agosto de 2006⁷, não tem nenhum artigo relacionado à prescrição dos opioides. Desta Lei destacam-se os artigos 1º, 3º, 4º e 5º por serem relacionados à instituição do Sisnad - Sistema Nacional de Políticas Públicas sobre Drogas.

Art. 1º - Esta Lei institui o Sistema Nacional de Políticas Públicas sobre Drogas - Sisnad; prescreve medidas para prevenção do uso indevido, atenção e reinserção social de usuários e dependentes de drogas; estabelece normas para repressão à produção não autorizada e ao tráfico ilícito de drogas e define crimes.

Parágrafo único - Para fins desta Lei, consideram-se como drogas as substâncias ou os produtos capazes de causar dependência, assim especificados em lei ou relacionados em listas atualizadas periodicamente pelo Poder Executivo da União.

Art. 3º - O Sisnad tem a finalidade de articular, integrar, organizar e coordenar as atividades relacionadas com:

I - a prevenção do uso indevido, a atenção e a reinserção social de usuários e dependentes de drogas;

II - a repressão da produção não autorizada e do tráfico ilícito de drogas.

Art. 4º - São princípios do Sisnad:

I - o respeito aos direitos fundamentais da pessoa humana, especialmente quanto à sua autonomia e à sua liberdade;

II - o respeito à diversidade e às especificidades populacionais existentes;

III - a promoção dos valores éticos, culturais e de cidadania do povo brasileiro, reconhecendo-os como fatores de proteção para o uso

indevido de drogas e outros comportamentos correlacionados;

IV - a promoção de consensos nacionais, de ampla participação social, para o estabelecimento dos fundamentos e estratégias do Sisnad;

V - a promoção da responsabilidade compartilhada entre Estado e Sociedade, reconhecendo a importância da participação social nas atividades do Sisnad;

VI - o reconhecimento da intersetorialidade dos fatores correlacionados com o uso indevido de drogas, com a sua produção não autorizada e o seu tráfico ilícito;

VII - a integração das estratégias nacionais e internacionais de prevenção do uso indevido, atenção e reinserção social de usuários e dependentes de drogas e de repressão à sua produção não autorizada e ao seu tráfico ilícito;

VIII - a articulação com os órgãos do Ministério Público e dos Poderes Legislativo e Judiciário visando à cooperação mútua nas atividades do Sisnad;

IX - a adoção de abordagem multidisciplinar que reconheça a interdependência e a natureza complementar das atividades de prevenção do uso indevido, atenção e reinserção social de usuários e dependentes de drogas, repressão da produção não autorizada e do tráfico ilícito de drogas;

X - a observância do equilíbrio entre as atividades de prevenção do uso indevido, atenção e reinserção social de usuários e dependentes de drogas e de repressão à sua produção não autorizada e ao seu tráfico ilícito, visando a garantir a estabilidade e o bem-estar social;

Art. 5º - O Sisnad tem os seguintes objetivos:

I - contribuir para a inclusão social do cidadão, visando a torná-lo menos vulnerável a assumir comportamentos de risco para o uso indevido de drogas, seu tráfico ilícito e outros comportamentos correlacionados;

II - promover a construção e a socialização do conhecimento sobre drogas no país;

10.1.2. Dificuldades para a prescrição de opioides no país

10.1.2.1. Disponibilidade de opioides

Estudo sobre o impacto de uma legislação mais restritiva na venda de medicamentos psicotrópicos em farmácias, onde alunos de medicina simulavam queixas, solicitando um medicamento aos balconistas, testaram no final de 1986 a legislação e a Portaria da Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária sobre a prescrição e o uso de drogas e especialidades capazes de produzir modificações nas funções nervosas superiores⁸.

Com base nesta legislação, estes fármacos somente poderiam ser vendidos com a apresentação de notificação da receita, a qual deveria permanecer retida no estabelecimento. O estudo constatou que houve aumento absoluto da recusa de venda e acréscimo na venda de “produtos naturais” com diminuição na venda de psicotrópicos, mostrando que surtiu efeito mesmo com a pequena capacidade de fiscalização dos órgãos públicos⁸.

A vigilância na produção, distribuição e comercialização dos opioides é absolutamente imprescindível, mormente quando se considera o acentuado prejuízo pessoal e social que seu mau uso que pode causar.

Todavia, desafortunadamente, não é raro ocorrerem situações em que aspectos legais do uso de opioides interferem mais em sua prescrição que aspectos médicos. Isto, por inverossímil que possa parecer, constitui realidade ainda mais cruel em outros países que não o Brasil.

Nos Estados Unidos as autoridades estaduais de saúde habitualmente desenvolvem rígida regulamentação para o uso crônico de opioides. O estado do Texas utiliza algumas diretrizes básicas que terminaram por ser aplicadas na maioria dos demais estados, incluindo: a necessidade de o paciente haver consultado outro profissional (a segunda opinião); a obrigatorieda-

de de haver sido claramente estabelecido um diagnóstico; o uso prévio claramente sem sucesso de tratamento com medicação de não opioides e a comprovação de que o seu uso contribui para que o paciente obtenha melhor qualidade do que sem ele^{1,2}.

Algumas das medidas descritas, sob a óptica meramente médico-assistencial, atrasam e dificultam sem necessidade o tratamento com opioides. Há interferência abusiva e negativa sobre a conduta do médico e prejuízo especialmente para o doente, vítima de sofrimento desnecessário, fruto da irresponsabilidade e má-fé alheia^{1,2}.

A impressão de prejuízo desnecessário é ainda reafirmada pelo fato de que pacientes em tratamento analgésico com opioides por longos períodos e sem antecedentes de abuso de substâncias, não apresentam risco adicional para desenvolvimento de adição ao grupo de fármacos em questão^{1,2}.

Existe dissociação em âmbito mundial entre os objetivos almejados pela classe médica e os pacientes, de um lado, e as diretrizes estabelecidas pelas entidades governamentais correlatas, de outro. O seu embasamento, a partir de dogmas e ideias preconcebidas, não mais se sustentam à luz dos conhecimentos que se dispõem atualmente. Os avanços dos meios de comunicação e a globalização do conhecimento serão formas de aproximação entre todos em função do tempo, por maior impermeabilidade cultural que alguns setores retrógrados possam ainda possuir. Culturalmente unidas, autoridades ligadas à saúde, instituições de pesquisa, representantes da sociedade civil e forças armadas, profissionais da área médica e os pacientes (maiores interessados e beneficiados por esta integração) propiciarão legislação mais justa e eficaz, salvaguardando as vítimas da dependência e as vítimas das dores passíveis de controle com opioides^{1,2}.

A distribuição mundial de entorpecentes, incluindo a morfina, é controlada por um ór-

gão internacional e sua distribuição regulamentada pela Convenção Única sobre Medicamentos Narcóticos. No Brasil, atualmente, o uso médico de entorpecentes é regulamentado pela **Portaria 344** da Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde, de 12 de maio de 1998⁹.

10.1.2.2. A necessidade do receituário especial para a prescrição dos opioides

A Portaria nº 6, de 29 de janeiro de 1999¹⁰ que aprovou a Instrução Normativa da Portaria SVS/MS nº 344 de 12 de maio de 1998, que instituiu o Regulamento Técnico das Substâncias e Medicamentos Sujeitos a Controle Especial, nos artigos 65 a 85 de seu capítulo IV que trata da prescrição, estipula a necessidade de receituário especial para a prescrição dos opioides e/ou opiáceos, dificultando dessa maneira a prescrição desses fármacos para o paciente oncológico que deles necessita.

Da notificação da receita

Art. 65 - A Notificação de Receita é o documento que acompanhado de receita autoriza a dispensação ou aviamento de medicamentos a base de substâncias constantes das listas "A1" e "A2" (entorpecentes), "A3", "B1" e "B2" (psicotrópicos), "C2" (retinoides para uso sistêmico) e "C3" (imunossupressores), do Regulamento Técnico aprovado pela Portaria SVS/MS nº 344/98 e de suas atualizações.

Art. 66 - Os profissionais médicos, veterinários e cirurgiões-dentistas que forem utilizar Notificações de Receitas devem procurar a Autoridade Sanitária da localidade do consultório ou da instituição, para preencher a ficha cadastral.

Art. 67 - O talonário de Notificação de Receita "A" (ANEXO IX) constante da Portaria SVS/MS nº 344/98 será fornecido gratuitamente aos profissionais e instituição ou unidade hospitalar, para a prescrição de medicamentos a base de substâncias constantes das listas "A1" e "A2"

(entorpecentes), “A3” (psicotrópicas) constantes da Portaria SVS/MS nº 344/98 e de suas atualizações.

Art. 68 - No ato da entrega do talonário de Notificação de Receita “A”, o profissional ou diretor clínico ou a pessoa por eles autorizada deve estar de posse do carimbo de identificação do profissional ou instituição. A Autoridade Sanitária deve em todas as folhas do talonário colocar o carimbo no campo “Identificação do Emissor”.

10.1.2.2.1. Da notificação de receita “A”

Da distribuição da notificação de receita “A”
Para profissionais

Art. 69 - A Autoridade Sanitária deve organizar um sistema de controle de distribuição de blocos de Notificação de Receita “A” que pode ser em forma de livro de escrituração, ficha manuscrita ou informatizada, bem como fornecer informação aos profissionais da documentação que será necessária para retirar o talonário.

§1º - Para preencher a Ficha Cadastral, assinará com pelo menos 3 (três) autógrafos, e receber o primeiro talonário, o profissional deve ir pessoalmente a Autoridade Sanitária local, munido de:

- a. Carteira do Conselho Regional de Medicina (CRM) ou Conselho Regional de Odontologia (CRO) ou Conselho Regional de Medicina Veterinária (CRMV);
- b. Comprovante de endereço residencial ou do consultório, podendo ser uma conta de luz ou telefone e carimbo com os dados: nome e endereço completo do profissional e o Conselho Regional correspondente;

§2º - A Autoridade Sanitária deve anotar na Ficha Cadastral (ANEXO VIII) o número de talonários e a numeração correspondente concedida. O profissional deve assinar no verso o recebimento.

Art. 70 - Na hipótese de o profissional não poder comparecer pessoalmente à autoridade

Sanitária local, poderá solicitar por escrito, o seu cadastramento e os talonários necessários, através de um portador autorizado.

Parágrafo único. O procedimento para o portador retirar o talão da Notificação de Receita “A” será o seguinte:

- a) O profissional, por escrito, indicará a pessoa que retirará a ficha cadastral e o talão;
- b) A Autoridade Sanitária fornecerá a Ficha Cadastral do profissional para o portador, que deverá ser identificado pela sua Carteira de Identidade (R.) ou outro documento equivalente;
- c) A referida ficha deve ser preenchida e assinada pelo profissional, reconhecida a assinatura em cartório;
- d) O portador deve devolver a Ficha acompanhada da cópia dos seguintes documentos: Carteira do CRM, CRO ou CRMV, comprovante de endereço residencial ou do consultório podendo ser uma conta de luz ou telefone e carimbo, com os dados: nome e endereço completo do profissional;
- e) O portador deve assinar o recebimento no verso da Ficha Cadastral.

10.1.2.2.2. Da distribuição do talonário “A” para Instituição ou Unidade Hospitalar

Art. 71 - O talonário de Notificação de Receita “A”, para instituição ou hospitais, clínicas, pode ser retirado pelo diretor clínico ou por pessoa indicada por ele, para prescrição de pacientes em tratamento ambulatorial ou em alta hospitalar.

Art. 72 - O talonário de Notificação de Receita “A” da instituição somente pode ser utilizado por médicos do corpo clínico da instituição ou hospital e somente neste local.

Art. 73 - A guarda do talonário da Notificação de Receita “A” e a distribuição aos profissionais do hospital ou instituição devem ficar sob a responsabilidade do diretor clínico ou de quem ele indicar, podendo ser o farmacêutico da farmácia da instituição.

Art. 74 - O procedimento da Autoridade Sanitária para a entrega dos talonários para hospitais ou instituições deve ser o mesmo estabelecido para os profissionais.

10.1.2.2.3. Do preenchimento das notificações de receitas

Art. 81 - Campos de preenchimento exclusivos do prescritor:

- a) Identificação do emitente: no local correspondente à identificação do emitente devem constar devidamente impressos, o nome, endereço e inscrição do profissional no Conselho Regional com a sigla da respectiva Unidade da Federação ou o nome do estabelecimento ou da instituição com o endereço completo;
- b) Assinatura do médico, cirurgião-dentista ou médico-veterinário: neste espaço deverá conter a assinatura do profissional prescritor. Quando os dados do profissional estiverem devidamente impressos no campo do emitente, este poderá apenas assinar a Notificação de Receita. No caso do profissional pertencer a uma instituição ou estabelecimento hospitalar, deverá identificar a assinatura com carimbo, constando a inscrição no Conselho Regional ou manuscrita, de forma legível;
- c) Paciente: nome e endereço completo do paciente e, no caso de uso veterinário, nome e endereço completo do proprietário e identificação do animal;
- d) Numeração: deverá ser numerada em ordem cronológica devidamente impressa conforme numeração concedida pela Autoridade Sanitária.

Art. 82 - Campos de preenchimento exclusivos do Fornecedor:

- a) Identificação do comprador: nome e endereço completo do comprador, número do R.G., órgão expedidor e telefone quando houver;
- b) Identificação do fornecedor: o responsável

pelo atendimento, deve utilizar o carimbo de identificação do estabelecimento contendo o C.N.P.J./C.G.C., nome e endereço completo, datar e colocar seu nome de forma legível abaixo do carimbo de identificação do estabelecimento;

- c) Identificação da quantidade aviada ou número de registro: a farmácia ou drogaria deve ter um carimbo próprio e anotar no verso da Notificação de Receita a quantidade dispensada e quando tratar-se de formulações magistrais, o número de registro da receita no livro de receituário.

Art. 83 - Quantidade de medicamentos acima do permitido pela portaria:

Parágrafo único. As prescrições de medicamentos a base de substância constante da lista "C3" (imunossuppressores) acima da quantidade prevista na Portaria SVS/MS nº 344/98 deverá obedecer ao seguinte procedimento:

- a) As Notificações de Receitas devem ser encaminhadas à Autoridade Sanitária que forneceu o talonário ou a numeração para confecção, para visto prévio;
- b) A Notificação de Receita datada e assinada pelo prescritor, deve estar acompanhada de justificativa do uso acima dos limites, contendo CID ou diagnóstico, posologia e duração do tratamento;
- c) Cabe à Autoridade Sanitária verificar em seu arquivo a ficha do prescritor, conferir sua assinatura e autorizar o pedido manuscrito ou utilizando carimbo e assinando.

Da Receita

Art. 84 - O profissional médico, veterinário e cirurgião-dentista prescreverão em Receita de Controle Especial em 2 (duas) vias ou receita comum (ANEXO XVII constante da Portaria nº 344/98 – SVS/MS), em duas vias, sendo a 1ª via retida pela farmácia ou drogaria e a 2ª via do paciente, substâncias constantes da Portaria SVS/MS nº 344/98 e de suas atualizações, e referentes adendos:

1. Da lista "A1" (entorpecentes);

2. Da lista “A2” (entorpecentes);
3. Da lista “B1” (psicotrópicas);
4. Ou medicamentos que as contenham, desde que sejam observadas as dosagens, cor e dizeres da tarja apostos nas embalagens, rótulos e bulas.

Art. 85 - A Receita de Controle Especial ou receita comum, válida em todo território nacional, pode ser manuscrita, datilografada ou por sistema informatizado ou impressa, devendo conter os dizeres abaixo:

- a) Identificação do emitente – não necessita que seja colocado em um quadrado:
 1. Nome completo do profissional ou nome da instituição;
 2. Número da inscrição do profissional no Conselho Regional respectivo;
 3. UF – Unidade Federativa;
 4. Endereço completo – rua, bairro, número, telefone (opcional) do consultório ou da residência do profissional ou da clínica, hospital, outro quando for caso;
 5. Cidade – nome completo da cidade;
- b) Prescrição:
 1. Paciente – nome completo do paciente;
 2. Endereço – nome da rua, bairro, n.º, cidade, unidade federativa;
 3. Prescrição – uso, fórmula ou nome do medicamento, dosagem, quantidade, posologia ou modo de usar;
 4. Data – dia, mês e ano;
 5. Assinatura – o profissional deve usar sua rubrica usual.
- c) Identificação do comprador e do fornecedor: os dados constantes destes campos podem ser apostos mediante carimbo e devidamente preenchidos pela farmácia ou drogaria.

§ 1º - A validade da receita é de 30 (trinta) dias, a partir da data do preenchimento.

§ 2º - Fica dispensado o uso do carimbo contendo o nome do profissional e de sua inscrição no respectivo Conselho Regional, para identificar a assinatura, quando estes dados estiverem constando do campo do emitente.

10.1.2.3. A necessidade da aceitação pelo paciente

O uso de opioides e/ou opiáceos para o tratamento da dor oncológica deve ter a plena aceitação por parte do paciente como com propriedade está previsto no artigo 15 do Código Civil Brasileiro¹¹ que claramente estipula “*Ninguém pode ser constrangido a submeter-se, com risco de vida, a tratamento médico ou a intervenção cirúrgica.*” Na mesma linha o Código de Ética Médica¹² que vigora desde abril de 2010, prevê nos artigos 31 e 34 do capítulo V, que trata da relação com pacientes e familiares, que é vedado ao médico “*Desrespeitar o direito do paciente ou de seu representante legal de decidir livremente sobre a execução de práticas diagnósticas ou terapêuticas, salvo em caso de iminente risco de morte.*” (artigo 31) e “*Deixar de informar ao paciente o diagnóstico, o prognóstico, os riscos e os objetivos do tratamento, salvo quando a comunicação direta possa lhe provocar dano, devendo, nesse caso, fazer a comunicação a seu representante legal.*” (artigo 34), mostrando a necessidade da aceitação por parte do paciente ou de seu responsável para a implementação de qualquer tratamento com opioides e/ou opiáceos para o controle da dor oncológica que ele padece.

10.1.2.4. A necessidade do consentimento informado

O Código Civil Brasileiro em seu artigo 15¹¹ prevê que “*Ninguém pode ser constrangido a submeter-se, com risco de vida, a tratamento médico ou a intervenção cirúrgica.*” Na mesma linha o Código de Ética Médica¹² que vigora desde abril de 2010, prevê em seu artigo 22 do capítulo IV, que trata dos direitos humanos, que é vedado ao médico “*Deixar de obter consentimento do paciente ou de seu representante legal após esclarecê-lo sobre o procedimento a ser realizado, salvo em caso de risco iminente de morte*”, mostrando a necessidade do consentimento do paciente ou de seu responsável para a realização de qualquer procedimento em benefício do mesmo.

O consentimento informado deve ser considerado um processo e não apenas evento, pois mais que uma doutrina legal, ele é um direito dos pacientes que gera obrigações morais para os médicos, tornando-se um dos componentes mais éticos no exercício da medicina atual.

As seguintes informações são necessárias para que o consentimento informado seja considerado válido: a competência ou capacidade para consentir, o fornecimento de informações ao paciente e/ou responsável, a compreensão por parte dos mesmos, a voluntariedade e o consentimento propriamente dito para o ato médico a se realizar.

A obtenção do consentimento informado de um paciente para o uso de opioides ou opiáceos para o tratamento da dor crônica oncológica deve ser feita usando uma abordagem abrangente, que deve levar em consideração a capacidade do paciente ou responsável legal para entender e decidir, a voluntariedade da decisão, os elementos da Informação incluindo uma explicação e a certeza da compreensão das informações sobre riscos e benefícios, a recomendação da proposta de alternativa mais adequada, a decisão em favor da opção, dentre no mínimo duas propostas e a autorização.

A Portaria Nº 859, de 4 de novembro de 2002¹³, do Ministério da Saúde, que aprovou o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o uso de opiáceos no alívio da dor crônica - codeína, morfina, metadona, além de explicitar as normas para fins de dispensação dos medicamentos nele previsto, prevê no parágrafo 4º do artigo 1º que “É obrigatória a *cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso dos medicamentos preconizados para o alívio da Dor Crônica, o que deverá ser formalizado através da assinatura do respectivo Termo de Consentimento Informado, de acordo com o medicamento utilizado, conforme o modelo integrante do Protocolo.*”, que é a seguir transcrito com algumas adequações de forma.

*10.1.2.4.1. Termo de Consentimento Informado para a prescrição dos opiáceos codeína, morfina, metadona para o tratamento da dor crônica*¹³

Eu _____ (nome do(a) paciente), abaixo identificado(a) e firmado(a), declaro ter sido informado(a) claramente sobre todas as indicações, contra-indicações, principais efeitos adversos, relacionados ao uso dos medicamentos Codeína, Morfina e Metadona para o alívio da Dor Crônica.

Os termos médicos foram explicados e todas as minhas dúvidas foram resolvidas pelo médico

(nome do médico que prescreve).

Expresso também minha concordância e espontânea vontade em submeter-me ao referido tratamento, assumindo a responsabilidade e os riscos pelos eventuais efeitos indesejáveis decorrentes.

Assim declaro que:

Fui claramente informado que os medicamentos podem trazer, como principal benefício, o alívio da dor e a melhoria da qualidade de vida.

Fui também claramente informado a respeito dos potenciais efeitos adversos, contra-indicações, riscos e advertências a respeito do uso destes no alívio da dor crônica:

1. Codeína

Medicamento analgésico, considerado opiáceo fraco, usado para alívio da dor moderada.

Contraindicações: diarreia associada à colite pseudomembranosa causada por uso de cefalosporinas, lincomicina ou penicilina; diarreia causada por envenenamento; hipersensibilidade à Codeína ou outros opiáceos; casos de dependência de drogas, incluindo alcoolismo.

Efeitos colaterais: sonolência; constipação intestinal; náusea e vômitos nas primeiras doses; reações alérgicas; depressão respiratória; confusão mental; visão dupla ou nublada; boca seca; perda de apetite; espasmo uretral.

Interações medicamentosas (que interferem na ação da codeína): álcool; sedativos; anti-histamínicos; inibidores da monoamino-oxidase (IMAO); antidepressivos tricíclicos.

2. Morfina

Analgésico opiáceo forte indicado para pacientes sem o controle adequado da dor, que se apresenta em grau moderado, intenso ou muito intenso. Sua dosagem pode ser aumentada gradativamente, de acordo com a necessidade individual para o alcance da analgesia.

Contraindicações: hipersensibilidade à morfina ou a algum dos componentes da fórmula; insuficiência respiratória grave.

Efeitos colaterais: sedação (pode durar de 3 a 5 dias, melhorando a partir de então); náusea e vômitos (a tolerância desenvolve-se rapidamente; de 5 a 10 dias); depressão respiratória (pacientes com câncer desenvolvem rápida tolerância); constipação intestinal; confusão mental (pode ocorrer nos primeiros dias de tratamento); retenção urinária.

Efeitos colaterais de menor frequência: fraqueza; cefaleia; insônia; anorexia; boca seca; prurido; palpitações.

Interações medicamentosas (que interferem na ação da Morfina): álcool; sedativos; anti-histamínicos; inibidores da monoamino-oxidase (IMAO); fenotiazinas, butirofenonas, antidepressivos tricíclicos.

3. Metadona

Medicamento opiáceo sintético de alta potência analgésica, indicado como alternativa nos casos de dor intensa, de difícil tratamento.

Contraindicações: hipersensibilidade à metadona ou a algum dos componentes da fórmula; insuficiência respiratória grave.

Efeitos colaterais: depressão respiratória; depressão circulatória; delírio; tonteira; náusea e vômitos; transpiração excessiva;

Efeitos colaterais de menor frequência: fraqueza; cefaleia; euforia; insônia; boca seca; ano-

rexia; constipação intestinal; palpitações; retenção urinária.

Interações medicamentosas (que interferem na ação da metadona): álcool; agonistas/antagonistas morfínicos (buprenorfina, nalbufina, pentazocina); inibidores da monoamino-oxidase (IMAO); outros derivados morfínicos (analgésicos ou antitussígenos); anti-histamínicos H1; sedativos; barbitúricos; benzodiazepínicos; outros ansiolíticos que não os benzodiazepínicos; neurolépticos; clonidina e similares; fluoxetina e outros serotoninérgicos; cimetidina; rifampicina, fenitoína e outros indutores enzimáticos hepáticos.

O uso de qualquer dos opiáceos acima relacionados requer maiores precauções e cuidados quando em casos de gravidez, amamentação, pacientes idosos e crianças.

A utilização de opiáceos pode prejudicar as habilidades motoras e capacidade física, necessárias para o desempenho de tarefas potencialmente perigosas como conduzir veículos ou operar máquinas.

Quando não for possível a prevenção e tratamento dos efeitos colaterais, o medicamento deverá ser suspenso, em conformidade com a decisão médica.

Desmistificação em relação a analgésicos opiáceos: não causa dependência; não causa depressão respiratória clinicamente significativa em pacientes com câncer, mesmo com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC); não acelera a morte; não transforma paciente em zumbi.

Estou ciente que pode haver necessidade de mudança das doses, assim como o tipo de medicamento que fará parte do meu tratamento;

Estou ciente que posso suspender este tratamento a qualquer momento, sem que este fato implique em qualquer forma de constrangimento entre eu e meu médico, que se dispõe a continuar me tratando em quaisquer circunstâncias.

Assim o faço por livre e espontânea vontade e por decisão conjunta, minha e de meu médico.

Além disso, fui informado da obrigatoriedade de devolução dos opiáceos que, por qualquer motivo, não tenham sido utilizados. Este compromisso é também assumido, solidariamente, pelo meu parente ou responsável que juntamente comigo firma o presente Termo de Consentimento Informado. A devolução deverá ocorrer, preferencialmente, no mesmo local em que recebi os medicamentos.

O meu tratamento constará de um dos seguintes medicamentos:

Codeína (), Morfina () ou Metadona ()

Paciente:

RG do paciente:

Sexo do paciente: () Masculino () Feminino

Idade do Paciente: _____

Endereço:

Cidade:

CEP: _____

Telefone: Fixo ____ - _____

Celular ____ - _____

Responsável Legal:

RG do responsável legal: _____

Assinatura do Paciente:

Assinatura do Responsável Legal:

Observação: se o paciente estiver incapacitado, o presente Termo de Consentimento Informado poderá ser assinado apenas pelo responsável legal, devidamente identificado.

Médico Responsável:

CRM: _____

Endereço do Consultório:

Cidade: _____

CEP: _____

Telefone: ____ - _____

Assinatura e Carimbo do Médico:

Data ____/____/____

Observações:

1. Preenchimento completo deste Termo de Consentimento Informado e sua respectiva assinatura é imprescindível para o fornecimento dos medicamentos.

2. Este Termo de Consentimento Informado será preenchido em duas vias ficando uma arquivada na farmácia responsável pela dispensação dos medicamentos e outra no prontuário do paciente.

10.1.3. Políticas de saúde, opioides e Oncologia

O projeto de Lei do Senado PLS32/1997, transformado no PL 3887/1997, ao qual foram pensados o PL-5024/2001 e o PL-3997/2008¹⁴, que se encontra em tramitação na Câmara dos Deputados, cujo último andamento data de 11/9/2008, dispõe sobre o tratamento medicamentoso da dor em pacientes portadores de neoplasias comprovadas, dando o direito a tratamento privilegiado e gratuito, quanto ao acesso às prescrições e dispensação de analgésicos entorpecentes ou correlatos, no âmbito do Sistema Único de Saúde.

Integram o programa especial os seguintes medicamentos: morfina (injetável, comprimido e solução oral), petidina (injetável, comprimido ou solução oral), codeína (comprimido e solução oral), tramadol (injetável, comprimido, solução oral e supositório), buprenorfina (comprimido, injetável e supositório), naloxona (injetável) e outros medicamentos e formas que venham a ser regulamentados pelo poder público¹⁴.

A Portaria nº 6, de 29 de Janeiro de 1999¹⁰, aprovou a Instrução Normativa da Portaria SVS/MS nº 344 de 12 de maio de 1998 que estabeleceu procedimentos para a aplicação da Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998, que aprovou o Regulamento Técnico sobre as subs-

tâncias e medicamentos sujeitos a controle especial, e instituiu documentos, formulários e deu outras providências incluindo o **Regulamento Técnico das Substâncias e Medicamentos Sujeitos a Controle Especial**, da qual, destacam-se os seguintes, que podem ser relacionados aos opioides:

Capítulo I - Da Autorização Especial

Art. 1º - A Autorização Especial será concedida aos estabelecimentos que irão exercer atividades relacionadas às substâncias constantes das listas da Portaria SVS/MS nº 344/98 e de suas atualizações, bem como os medicamentos que as contenham.

Da concessão da autorização especial

Art. 3º - Os estabelecimentos abaixo relacionados, que exercerem atividades de extrair, produzir, fabricar, beneficiar, preparar, manipular, fracionar, distribuir, armazenar, importar, exportar, transformar, embalar, reembalar e transportar, para qualquer fim substâncias constantes das listas do Regulamento Técnico aprovado pela Portaria SVS/MS nº 344/98 e de suas atualizações, bem como os medicamentos que as contenham, devem solicitar a Autorização Especial (A.E.)

- a. Indústrias farmacêuticas, veterinárias e farmoquímicas;
- b. Farmácias públicas, privadas, inclusive veterinárias;
- c. Importadoras/distribuidoras que comercializam medicamentos e/ou substâncias;
- d. Empresas que desenvolvem atividades de plantio, cultivo e colheita de plantas das quais possam ser extraídas substâncias objeto do Regulamento Técnico;
- e. Estabelecimentos de ensino e pesquisa;
- f. Transportadoras de substâncias e/ou medicamentos.

10.1.4. Atividades criminosas e opioides

A **Lei nº 11.343**, de 23 de agosto de 2006⁷,

que instituiu o Sistema Nacional de Políticas Públicas sobre Drogas – Sisnad – prescreve as medidas para prevenção do uso indevido, atenção e reinserção social de usuários e dependentes de drogas, estabelecendo as normas para repressão à produção não autorizada e ao tráfico ilícito de drogas, e embora não faça qualquer menção explícita aos opioides e opiáceos, define os crimes e as penas a serem aplicadas a quem adquirir, guardar, tiver em depósito, transportar ou trazer consigo, para consumo pessoal, drogas sem autorização ou em desacordo com determinação legal ou regulamentar, em seus artigos 27, 28, 31 e 33 a 40 trata dos crimes e penas para quem adquirir, guardar, tiver em depósito, transportar ou trazer consigo, para consumo pessoal, drogas sem autorização ou em desacordo com determinação legal ou regulamentar.

Dos Crimes e das Penas

Art. 28 - Quem adquirir, guardar, tiver em depósito, transportar ou trazer consigo, para consumo pessoal, drogas sem autorização ou em desacordo com determinação legal ou regulamentar será submetido às seguintes penas:

I - advertência sobre os efeitos das drogas;

II - prestação de serviços à comunidade;

III - medida educativa de comparecimento a programa ou curso educativo.

Art. 31 - É indispensável a licença prévia da autoridade competente para produzir, extrair, fabricar, transformar, preparar, possuir, manter em depósito, importar, exportar, reexportar, remeter, transportar, expor, oferecer, vender, comprar, trocar, ceder ou adquirir, para qualquer fim, drogas ou matéria-prima destinada à sua preparação, observadas as demais exigências legais.

Dos Crimes

Art. 33 - Importar, exportar, remeter, preparar, produzir, fabricar, adquirir, vender, expor à venda, oferecer, ter em depósito, transportar,

trazer consigo, guardar, prescrever, ministrar, entregar a consumo ou fornecer drogas, ainda que gratuitamente, sem autorização ou em desacordo com determinação legal ou regulamentar:

Pena - reclusão de 5 (cinco) a 15 (quinze) anos e pagamento de 500 (quinhentos) a 1.500 (mil e quinhentos) dias-multa.

§ 1º - Nas mesmas penas incorre quem:

I - importa, exporta, remete, produz, fabrica, adquire, vende, expõe à venda, oferece, fornece, tem em depósito, transporta, traz consigo ou guarda, ainda que gratuitamente, sem autorização ou em desacordo com determinação legal ou regulamentar, matéria-prima, insumo ou produto químico destinado à preparação de drogas;

§ 2º - Induzir, instigar ou auxiliar alguém ao uso indevido de droga:

Pena - detenção, de 1 (um) a 3 (três) anos, e multa de 100 (cem) a 300 (trezentos) dias-multa.

...

§ 4º - Nos delitos definidos no caput e no § 1º deste artigo, as penas poderão ser reduzidas de um sexto a dois terços, vedada a conversão em penas restritivas de direitos, desde que o agente seja primário, de bons antecedentes, não se dedique às atividades criminosas nem integre organização criminosa.

Art. 35 - Associarem-se duas ou mais pessoas para o fim de praticar, reiteradamente ou não, qualquer dos crimes previstos nos arts. 33, caput e § 1º, e 34 desta Lei:

Pena - reclusão, de 3 (três) a 10 (dez) anos, e pagamento de 700 (setecentos) a 1.200 (mil e duzentos) dias-multa.

Parágrafo único. Nas mesmas penas do caput deste artigo incorre quem se associa para a prática reiterada do crime definido no art. 36 desta Lei.

Art. 38 - Prescrever ou ministrar, culposamente, drogas, sem que delas necessite o paciente, ou fazê-lo em doses excessivas ou

em desacordo com determinação legal ou regulamentar:

Pena - detenção, de 6 (seis) meses a 2 (dois) anos, e pagamento de 50 (cinquenta) a 200 (duzentos) dias-multa.

Parágrafo único - O juiz comunicará a condenação ao Conselho Federal da categoria profissional a que pertença o agente.

Art. 39 - Conduzir embarcação ou aeronave após o consumo de drogas, expondo a dano potencial a incolumidade de outrem:

Pena - detenção, de 6 (seis) meses a 3 (três) anos, além da apreensão do veículo, cassação da habilitação respectiva ou proibição de obtê-la, pelo mesmo prazo da pena privativa de liberdade aplicada, e pagamento de 200 (duzentos) a 400 (quatrocentos) dias-multa.

Parágrafo único - As penas de prisão e multa, aplicadas cumulativamente com as demais, serão de 4 (quatro) a 6 (seis) anos e de 400 (quatrocentos) a 600 (seiscentos) dias-multa, se o veículo referido no caput deste artigo for de transporte coletivo de passageiros.

Art. 40 - As penas previstas nos arts. 33 a 37 desta Lei são aumentadas de um sexto a dois terços, se:

I - a natureza, a procedência da substância ou do produto apreendido e as circunstâncias do fato evidenciarem a transnacionalidade do delito;

II - o agente praticar o crime prevalecendo-se de função pública ou no desempenho de missão de educação, poder familiar, guarda ou vigilância;

III - a infração tiver sido cometida nas dependências ou imediações de estabelecimentos prisionais, de ensino ou hospitalares, de sedes de entidades estudantis, sociais, culturais, recreativas, esportivas, ou beneficentes, de locais de trabalho coletivo, de recintos onde se realizem espetáculos ou diversões de qualquer natureza, de serviços de tratamento de dependentes de drogas ou de reinserção social, de unidades militares ou policiais ou em transportes públicos.

É importante destacar que a legislação coercitiva, ao tornar ilegal o comércio das drogas e as definir como substâncias ou os produtos capazes de causar dependência, especificados em lei ou relacionados em listas periodicamente publicadas pelo Poder Executivo da União, passa a ser fator integrante e fundamental para a criação de uma atividade comercial extremamente lucrativa, que ao ser classificada como ilegal, é automaticamente inserida na lista de atividades criminosas, gerando o tráfico ilegal de drogas que acaba patrocinando as demais atividades ilícitas, pois o lucro acaba fomentando a corrupção e outros crimes. Por outro lado a legislação abrandada para o consumidor/adulto leva ao tráfico fragmentado, ao tráfico em bolos.

10.1.5. Recomendações

Conhecer a legislação regulatória da disponibilidade e da prescrição dos opioides.

Saber das dificuldades para a prescrição de opioides, como a necessidade do receituário especial para a prescrição.

Saber da necessidade da aceitação do uso do opioide pelo paciente e da necessidade do consentimento informado para o uso crônico dos opioides.

Conhecer as tímidas políticas de saúde relativas ao uso dos opioides em oncologia e a legislação relativa aos aspectos criminosos da prescrição e porte dos opioides.

Referências bibliográficas

- Almeida M, Almeida MB, Oliveira Jr JO. Opiáceos e a legislação vigente. In: Oliveira Jr. JO - Opiáceos o Estado da Arte. São Paulo, Lemar, 2001;193-243
- Posso IP, Oliveira Jr JO. Os opioides e a legislação. Rev Dor, 2009;10:355-369.
- Decreto-Lei nº 891, de 25 de novembro de 1938. https://www.anvisa.gov.br/legis/decreto_lei/891_38.htm. Acesso em 03/07/2010.
- Decreto-Lei nº 159, de 10 de fevereiro de 1967. http://ww2.prefeitura.sp.gov.br/arquivos/secretarias/participacao_parceria/comuda/0004/decreto_lei_159.pdf. Acesso em 03/07/2010.
- Decreto nº 78.992, de 21 de dezembro de 1976 que regulamentou a Lei n. 6.368, de 21 de outubro de 1976. http://www.anvisa.gov.br/legis/decretos/78992_76.htm. Acesso em 03/07/2010.
- Lei nº 6.368, de 21 de outubro de 1976. <http://www.planalto.gov.br/CCIVIL/LEIS/L6368.htm>. Acesso em 03/07/2010.
- Lei Nº 11.343, de 23 de agosto de 2006. http://www.planalto.gov.br/ccivil/_Ato2004-2006/2006/lei/L11343.htm. Acesso em 03/11/2009.
- Carlini EA, Noto AR, Galduróz JCF, et al. Visão histórica sobre o uso de drogas: passado e presente; Rio de Janeiro e São Paulo. J Bras Psiq, 1996;45:227-236.
- Portaria Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde (SVS/MS), nº 344 de 12 de maio de 1998. http://www.anvisa.gov.br/legis/portarias/344_98.htm. Acesso em 03/07/2010.
- Portaria Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde (SVS/MS), nº 6 de 29 de janeiro de 1999. https://anvisa.gov.br/legis/portarias/6_99.htm. Acesso em 03/07/2010.
- Lei Nº 10.406, de 10 de janeiro de 2002. Institui o Código Civil.
- Resolução CFM Nº 1931/2009 - Publicada no D.O.U. de 24 de setembro de 2009, Seção I, p. 90. Aprova o Código de Ética Médica.
- Portaria Nº 859, de 4 de novembro de 2002. Publicada no D.O.U de 5 de novembro de 2002, p.214. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Uso de Opiáceos no Proposição PL-3887/1997. Autor: Senador Federal Osmar Dias - PSDB/PR. http://www.camara.gov.br/sileg/Prop_Detalhe.asp?id=20397. Acesso em 03/07/2010.

10.2. Papel do cuidador na dor oncológica

10.2.1. Introdução

A vida moderna determina mudanças na maneira com que experimentamos as doenças oncológicas e suas consequências. Da mesma forma, os cuidadores destes enfermos também sofrem influências destas modificações. Estes apesar da dificuldade em encontrarem tempo para cuidar do paciente, consequência do estilo de vida moderno, continuam a ser de fundamental importância na oferta de qualidade destes cuidados¹. Eles são, na maioria das situações, as “mãos” e os “ouvidos” dos membros da equipe de saúde na residência do paciente. São eles que passam a maior parte do tempo junto ao enfermo e que frequentemente advogam a fa-

vor deste. Assim, desde o surgimento do movimento “hospice” moderno, por iniciativa da Dama Cecily Sounders, em 1967, quando da criação do St Christopher’s Hospice, preconiza-se que o cuidado do paciente portador de doença ameaçadoras da vida seja oferecido por uma equipe multiprofissional e, preferencialmente, no domicílio do indivíduo². Os componentes desta equipe constituem os cuidadores formais do paciente. Aqueles cuidadores compostos por membros da família do doente, ou pessoas leigas próximas a este, e que lidam com os cuidados do dia-a-dia, constituem os cuidadores informais.

Nesta forma de cuidados, descrita como *hospice*, não só o paciente é o foco da assistência, mas também todos aqueles que são diretamente envolvidos nos cuidados, incluindo os cuidadores informais. A doença não atinge só o paciente, mas também os seus familiares, que necessitam de cuidados constantes, e este conjunto paciente-família passa a ser denominado de unidade de cuidados.

Hoje existe um incentivo para que o paciente tenha o seu atendimento realizado, à medida do possível, de forma ambulatorial. Neste contexto, os cuidados domiciliares passam a ser de grande importância e os cuidadores informais assumem um papel de destaque na oferta desta assistência³. Obviamente que há consequências, aos familiares, desta mudança de local de permanência do enfermo, caracterizada pela sobrecarga de trabalho, assim como pelo estresse emocional e pela dificuldade imposta pela pouca disponibilidade de tempo. Estas situações são caracterizadas por profundo estresse, e exaustão, associado a múltiplos sintomas físicos e emocionais, assim como por uma sensação de frustração frente aos desfechos dos seus cuidados⁴.

Sabidamente, a maneira com que os membros da família encaram a dor no câncer, assim como o seu tratamento e a dor dele decorrente, tem impacto sobre a experiência do paciente frente à sua enfermidade⁽⁴⁾. Esta influência é

ainda mais importante no caso de familiares que desempenham o papel de cuidadores informais. Se estes temem de maneira exagerada o sofrimento, há um impacto negativo sobre o paciente. De forma oposta, quando estes se sentem seguros e amparados, o paciente tende a ter o mesmo comportamento⁵. Assim, o temor exagerado do vício, tolerância e dependência física que aflige o cuidador, tem consequências nos resultados esperados das terapias propostas para o tratamento da dor do paciente^{5,6}.

Entretanto, a própria dor e o sofrimento que o paciente experimenta exercem um impacto negativo sobre a qualidade de vida do cuidador, o que pode afetar a forma com que ele encara, e também as suas atitudes, frente à dor do câncer⁶. Curiosamente, as mesmas barreiras que frequentemente os enfermos impõem à prescrição de analgésicos opioides, são também exibidas pelos membros da família, que temem as consequências desta prescrição, como os efeitos adversos^{5,6}. Além disso, temendo que o oncologista mude o foco dos cuidados, uma vez “curativos” para paliativos, existe tendência a diminuir a percepção de piora da doença, o que faz com que pacientes e cuidadores tenham um comportamento de se evitar queixas e, até mesmo, de minimizar sintomas e outros desconfortos experimentados pelo paciente⁶.

Outra atitude comum aos pacientes, mas que também se repete nos cuidadores é a intenção de serem “bons pacientes”. Eles minimizam as queixas aos profissionais e tendem a relatarem a situação clínica de forma mais positiva do que ela realmente é. Isto pode ocorrer pelo temor de que o oncologista mude o foco dos cuidados uma vez “curativos” para paliativos⁶. O oposto também pode ocorrer, quando a família e o paciente sentem a necessidade de chamarem a atenção da equipe formal de cuidados para os seus problemas, amplificando o significado e importância dos mesmos, especialmente quando estes se sentem inseguros para lidarem como os cuidados do paciente⁶.

Estas atitudes observadas durante a assistência ao indivíduo e seu cuidador sofrem grande influência da maneira com que a comunicação se estabelece entre os cuidadores formais e os informais.

10.2.2. Comunicação com o paciente e com o cuidador

Quando a comunicação e o processo de negociação dos cuidados não ocorrem de forma objetiva, clara e respeitosa, conflitos substanciais podem ocorrer e terem consequências devastadoras para a assistência do paciente, assim como para a experiência do cuidador informal. Estes problemas de comunicação podem ser muito desafiadores aos profissionais, pois envolvem habilidades de comunicação, empatia e compaixão⁷.

A futilidade terapêutica, ou obstinação terapêutica, é uma das consequências mais comuns da falha de comunicação entre a equipe e o cuidador informal^{7,8}. Ela é, também, causa comum para a ocorrência de conflitos. Nesta situação a família exige condutas terapêuticas com o objetivo de obter aparente melhora na qualidade de vida, embora este objetivo não possa ser alcançado⁸. Um bom exemplo é o que ocorre quando um paciente em dispneia terminal é colocado sob ventilação mecânica. Geralmente, os conflitos resultantes desta situação são consequência da reação emocional da família/equipe de cuidados que tem dificuldades em entender e aceitar o processo de morte que se instala⁸.

Comunicação eficaz deve ser estabelecida na intenção de evitar conflitos, assim como os cuidados devem ser negociados com o paciente e o seu cuidador informal. Durante este processo deve ser planejada, de forma antecipada, a resolução de potenciais discordâncias a respeito dos cuidados. Entre estas potenciais discordâncias, podemos prever situações como a suspensão de quimioterapia, o ato de reanimar ou não o enfermo e o local da ocorrência da morte, apenas para citar algumas⁷. Se esta negociação não

ocorre, a equipe de saúde pode acabar por se sentir pressionada a oferecer cuidados que traduzem a futilidade terapêutica^{7,8}.

O pobre entendimento do significado do diagnóstico e do prognóstico pelo paciente e pelo seu cuidador também é fonte comum de conflitos. Pode ser uma consequência da postura paternalista da equipe de saúde que deseja “poupar” o paciente do sofrimento frente ao diagnóstico de um câncer, assim como pode ocorrer por despreparo do profissional em lidar de forma honesta com as más notícias⁹. Além disso, discordância entre valores e crenças pode resultar em conflitos. Quando a família e o cuidador informal desejam que “tudo seja feito”, fato comum em casos de pacientes portadores de doença ameaçadora da vida, constantemente há uma má interpretação duvidosa do que isso significa⁸. Pode ocorrer futilidade terapêutica, da mesma forma que as crenças religiosas podem levar ao sentimento de que um milagre pode ocorrer e, por este motivo, não se devem “poupar” esforços terapêuticos, enquanto a equipe de saúde vê a situação de forma mais realista.

Outros fatores determinantes de conflitos são a pouca credibilidade dos cuidadores informais na equipe de saúde, especialmente quando experiências prévias não aconteceram de maneira adequada, o luto antecipatório do paciente e de seu cuidador, o sentimento de culpa nutrido pelo paciente quando este se sente responsável pelo aparecimento da doença e que, eventualmente, pode também ser vivenciado pelo cuidador, os problemas familiares que se tornam ainda mais evidentes em momentos de estresse e sofrimento como os da ocorrência de adoecimento e, finalmente, ganhos secundários que podem ser financeiros ou apenas de dependência afetiva do cuidador ao enfermo ou vice-versa¹⁰.

Kovács, em 2008, descreve que “pacientes e familiares podem nutrir sentimentos ambivalentes em relação à equipe de cuidados, sendo esses manifestos, em primeiro lugar, àqueles que estão em contato cotidiano com eles.

Entre os sentimentos mais comuns podem existir tanto o reconhecimento pelo cuidado quanto a raiva pelo sofrimento infligido, a culpa pelo agravamento da doença e outros tantos. São sentimentos possíveis quando a pessoa se vê frente à perda, à aniquilação e ao sofrimento¹⁰”

Uma maneira efetiva de evitar e de resolver conflitos é a utilização de ferramentas adequadas de comunicação. Existem vários instrumentos que podem ser usados com este intuito. Um destes, o protocolo PACIENTE, tem se mostrado bastante útil na revelação de diagnósticos e pode ser determinante na resolução de conflitos (Tabela 1)⁹.

Outro fato que deve ser considerado é o local de cuidado do paciente. Apesar da recomendação de que o cuidado do paciente ocorra no domicílio, fato cada vez mais comum, muitos profissionais ainda não se encontram totalmente preparados para este ambiente. Enquanto no hospital e no ambulatório o paciente é o elemento “estranho”, no domicílio do paciente a equipe profissional é que é estranha.

Seja qual for o ambiente, sempre a abordagem do paciente/cuidador informal deve ocorrer da forma mais respeitosa possível. Entretanto, no lar do paciente, a comunicação deve ser ainda mais cuidadosa. Pedidos de licença e permissão devem permear todas as atitudes. Caso contrário, pequenos fatores que potencialmen-

te poderiam resultar em conflitos tomam dimensão inimaginável e de difícil controle.

Vale lembrar ainda que, no lar do paciente o cuidador informal desempenha papel primordial na realização efetiva dos cuidados do paciente. Sem a colaboração deste as chances de adequado controle da dor, e de outros sintomas, fica muito reduzida. Papel importante é desempenhado pelo assistente social, que pode colaborar com o diagnóstico da condição social desta família, assim como propor condutas para a resolução dos problemas identificados.

Deve-se, entretanto, sempre estimular a participação de membros da família como cuidadores informais. Quando possível um destes membros pode ser identificado como o advogado/procurador do paciente. Ele deve ser estimulado a agir como “porta voz” quando o paciente não mais possui condições clínicas de decidir sobre os seus cuidados, geralmente por perda cognitiva relacionada à evolução da doença¹². Porém, mesmo este cuidador principal, deve estar atento à ocorrência de sobrecarga física e emocional e deve ser orientado a dividir as tarefas com outros cuidadores informais¹³. Para que ele se sinta amparado é importante que lhe seja franqueada uma forma de comunicação rápida e confiável com a equipe de saúde, como um número de telefone que esteja disponível por 24 horas ao dia.

Tabela 1 - Comunicação e resolução de conflitos

P-A-C-I-E-N-TE	Sete passos para resolução de conflitos
P – prepare-se	1. Crie a situação adequada e esteja pronto para responder às dúvidas que ocorrerão.
A – avalie o quanto se sabe sobre a doença	2. Verifique o quanto de informação o paciente/cuidador já recebeu.
C – convite à verdade	3. Verifique o quanto o paciente/cuidador quer ser informado. Explore as expectativas e esperanças.
I – informe	4. Tenha como objetivo a resolução dos conflitos.
E – emoções	5. Responda às emoções do paciente e do cuidador.
N – não abandone o paciente/cuidador	6. Faça um plano de seguimento.
T E – trace uma estratégia	7. Assegure ao paciente e ao cuidador que eles não serão abandonados.

Adaptado de EPEC-0⁽¹¹⁾.

Em algumas situações a equipe de saúde pode ser a fonte dos conflitos, ou vivenciar conflito com outras equipes que assistem ao mesmo enfermo. Isso ocorre quando não existe coesão sobre as condutas ou, não tão raro, quando as crenças a respeito do prognóstico do paciente são diferentes entre os componentes das equipes. Recomenda-se que os conflitos internos de equipes sejam resolvidos antes que qualquer atitude seja tomada e, neste caso em particular, que absolutamente nenhuma conduta seja oferecida ao doente sem que antes ocorra uma extensa discussão entre os cuidadores formais.

10.2.3. Fatores relacionados com as dificuldades da avaliação da intensidade da dor pela família

A avaliação da dor, embora de difícil execução, é de grande importância para o adequado tratamento da dor. O uso de escalas se faz mandatório no intuito de que a maior exatidão possível seja alcançada (ver capítulo específico). Mesmo com o reconhecimento da utilidade e credibilidade depositada nestes instrumentos, não é raro o paciente ter dificuldades em responder de forma fidedigna quando a intensidade da dor está em questão. Isto ocorre por que a percepção do paciente frente à doença é muito mais complexa do que a presença apenas da dor.

Estes sentimentos do enfermo influenciam a maneira com que os cuidadores informais percebem e avaliam a presença da dor^{4,14}. Eles passam a constantemente vigiarem os comportamentos e ações dos pacientes em relação à dor. Desta forma, não é difícil de compreender os sentimentos que emergem desta atitude: eles percebem não terem qualquer controle sobre a dor⁽⁴⁾.

Esta monitorização da dor se mantém de forma continuada e tem um efeito devastador sobre os cuidadores, pois desencadeia a sensação da mais completa impotência ao ver um ente querido em sofrimento, tendo pouco a oferecer para a solução do problema. Contraditoriamente há relutância no uso de analgésicos, pois a

percepção da ocorrência dos efeitos adversos preocupa os cuidadores informais, ao mesmo tempo em que a espera pela melhora da dor após a administração dos mesmos é estressante⁴.

Concomitante surge o sentimento de ser um estranho frente ao quadro clínico do paciente. O papel do cuidador, na obtenção de controle da dor, passa a ser questionado. O paciente é aquele que experimenta a dor e somente ele sabe o que está acontecendo com seu corpo. Assim, o cuidador pode ter a sensação de que as decisões relacionadas ao tratamento da dor são da esfera do controle apenas do paciente, o que o faz sentir frustrado: mesmo na evidência de que o paciente experimenta dor, o cuidador necessita perguntar ao enfermo sobre a necessidade do uso de analgésicos⁴.

Estas experiências frente à dor determinam o comportamento de muitos cuidadores que, na ânsia de oferecer o melhor tratamento possível, podem ter uma atitude inadequada na avaliação subjetiva da intensidade da dor do paciente. Avaliação essa que sofre influência de todos os fatores que podem desencadear conflitos na relação entre equipe de cuidados e cuidadores informais^{4,14}. São problemas recorrentes o sentimento de culpa por não poder estar presente o tempo todo ao lado do doente, assim como a preocupação com a oferta dos recursos necessários para que os cuidados continuem a serem disponibilizados. Muitas vezes a equipe por si só é vista como um precioso recurso nos cuidados do paciente e esta pode não mais estar disponível caso os recursos se esgotem.

10.2.4. Cuidando do cuidador

Com o desenvolvimento científico que ocorreu nas últimas décadas na medicina, a experiência de morrer e adoecer tem se modificado significativamente. Como consequência deste avanço, o enfoque dos cuidados passou a ser muito mais relacionado com o desfecho da doença, muitas vezes se afastando do objetivo de oferecer conforto ao enfermo¹⁵.

Esta nova abordagem do paciente exerce pressão sobre o profissional de saúde: ele se sente pressionado a buscar a “cura” da enfermidade, o que, em um número expressivo de situações, não será factível. Assim, muitas vezes a equipe pode ter a sensação de que falhou na assistência, pois, inevitavelmente, o paciente irá falecer⁽¹⁵⁾. Este “fracasso” da equipe pode se manifestar pelo sentimento de dívida com o paciente e com o seu cuidador informal. Este último, da mesma forma, também se sente impotente frente à situação⁴.

Quando a equipe está habituada a lidar com pacientes de cuidados paliativos, e a morte é uma constante, este sentimento de fracasso pode se manifestar quando o conforto adequado, objetivo dos cuidados, não é alcançado. Neste caso, as consequências aos cuidadores são exatamente as mesmas, embora recebam denominações distintas: *burnout* para o profissional e estresse e exaustão para o cuidador informal¹⁰.

Estes tipos de reações emocionais apresentam três componentes: exaustão emocional, despersonalização e diminuição de realização pessoal. Entre as manifestações somáticas estão exaustão, fadiga, cefaleias, distúrbios gastrintestinais, insônia e dispneia; sendo manifestações psíquicas o humor depressivo, a irritabilidade, a ansiedade, a rigidez, o negativismo, o ceticismo e o desinteresse¹⁰.

A partir disto, já existem justificativas para que o cuidador, formal ou informal, receba também os cuidados que tem como objetivos evitar, identificar e tratar situações estressantes¹³. Abordagens psicológicas, nas mais variadas formas, compreendem o principal instrumento terapêutico que pode ser empregado. Ele deve ter o seu lazer estimulado, assim como a comunicação, de forma clara, objetiva e respeitosa, deve ser favorecida¹⁰.

10.2.5. Recomendações consensuais

Não há cuidado sem que comunicação eficaz e honesta seja estabelecida. Os cuidadores

informais exercem papel de grande importância no tratamento da dor do paciente. Por este motivo, ele deve receber a devida atenção durante todo o processo terapêutico, assim como devemos estar atentos às situações de conflito e de sobrecarga emocional e estresse que podem resultar deste cuidado.

Referências bibliográficas

1. Bee PE, Barnes P, Luker KA. A systematic review of informal caregivers' needs in providing home-based end-of-life care to people with cancer. *J Clin Nursing* 2008; 18: 1379–1393.
2. History of the Hospice Movement. National Association of Hospice Fundraisers Website: <http://www.nahf.org.uk/metadot/index.pl?iid=17876>, acessado em agosto de 2010.
3. Aranda SK, Hayman-White KBA. Home Caregivers of the Person with Advanced Cancer: an Australian Perspective. *Cancer Nursing* 2001; 24(4):300-307.
4. Vallerand AH, Saunders MM, Anthony M. Perceptions of Control Over Pain by Patients with Cancer and Their Caregivers Pain Management. *Nursing* 2007, 8(2): 55-63.
5. Given BA, Given CW, Kozachik S. Family support in advanced cancer. *Cancer J Clinicians* 2001; 51: 213-231.
6. Aranda S, Yates P, Edwards H, et al. Barriers to effective pain management: a survey of Australian family caregivers. *Eur J Cancer Care* 2004; 13: 336-343.
7. Communicating bad news. Education on Palliative and End-of-life Care Project (Módulo 2): <http://www.epec.net/EPEC/Media/ph/module2.pdf>, acessado em agosto de 2010.
8. Medical Futility. Education on Palliative and End-of-life Care Project (Módulo 9): <http://www.epec.net/EPEC/Media/ph/module9.pdf>, acessado em agosto de 2010.
9. Pereira CR, Barros GAM. Comunicado Más Notícias: Protocolo Paciente, tese de doutorado defendido em 26/02/2010 na Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP.
10. Kovács MJ. Cuidando do cuidador profissional. In: *Cuidado Paliativo*. 1ª edição. São Paulo: CREMESP 2009, pp. 91-101.
11. EPEC-O Education in Palliative and End-of-life Care for Oncology. CD-Rom & DVD – Self-study modules and materials for trainers. National Cancer Institute, 2005.
12. Advance Care Planning. Education on Palliative and End-of-life Care Project (Módulo 1): <http://www.epec.net/EPEC/Media/ph/module1.pdf>, acessado em agosto 2010.
13. Fletcher BAS, Dodd MJ, Sachumacher KL, et al. Symptom Experience of Family Caregivers of Patients with Cancer. *Oncology Nursing Forum* 2008, (2): E23-E44.
14. Riley-Doucet Chery. Beliefs About the Controllability of Pain: Congruence Between Older Adults With Cancer and Their Family Caregivers. *J Family Nursing* 2005, (11): 225-241.
15. Gaps in End-of-life Care. Education on Palliative and End-of-life Care Project (Plenária 1): <http://www.epec.net/EPEC/Media/ph/plenary1.pdf>, acessado em agosto de 2010.