

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA**

CONTROLE DA DOR NO PACIENTE ONCOLÓGICO

DAIANA RAUBER

**PORTO ALEGRE
2011/02**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA**

CONTROLE DA DOR NO PACIENTE ONCOLÓGICO

Elaborado por: Daiana Rauber

Orientador: Prof. Dr. Daniel Guimarães Gerardi

Coorientadora: Prof. Rosemari Terezinha de Oliveira

Monografia apresentada a Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título em Graduação em Medicina Veterinária.

**PORTO ALEGRE
2011/02**

Às pessoas sem as quais nada disso seria possível...

Ao Serviço de Oncologia Veterinária, por todas as oportunidades e aprendizado.

Pai e mãe, pelo carinho e apoio.

Fabiano, pelo companheirismo, compreensão e paciência durante todos esses anos!

Suzana, pela amizade e companhia em todos os momentos.

Pitty, Belinha, Gato e Pippa, por me ensinarem coisas que humano algum poderia...

Obrigada!

RESUMO

O câncer é a maior causa de morbidade e mortalidade em animais de companhia idosos, além de causar a chamada dor crônica. Grande parte dos pacientes humanos com câncer relatar dor, e muitos morrem sem receber o tratamento adequado. Não há uma estatística sobre animais, mas pelas semelhanças do sistema nociceptivo, pode-se deduzir que grande parte dos animais com câncer sofre com dor.

A dor fisiológica ajuda a proteger o local da ferida e, na medida em que causa uma reação de proteção do local, impede uma maior lesão tecidual. Estados dolorosos prolongados induzem alterações que aumentam os efeitos deletérios da dor crônica, sem a função de proteção, introduzindo então o conceito de dor patológica. A dor pode ainda ser classificada em aguda ou crônica, nociceptiva ou neuropática. A classificação é importante para que se possa implementar o tratamento mais adequado e eficiente a cada caso.

A avaliação das diversas alterações fisiológicas e comportamentais pode ser utilizada para reconhecer que um animal sente dor. Além disso, existem escalas e questionários, como a escala HHHHMM (VILLALOBOS, 2011) e a escala para avaliação da qualidade de vida validada para cães com sinais de dor secundária ao câncer (YAZBEK, 2005), que podem ajudar no reconhecimento da dor, bem como na avaliação da eficácia do tratamento.

A dor pode ser tratada com diversos fármacos, como anti-inflamatórios e opioides. Anticonvulsivantes, antidepressivos e tranquilizantes também podem atuar como adjuvantes no controle da dor. Em casos mais complicados, pode-se fazer uso de bloqueios neurológicos e cirurgias para o controle da dor. E há ainda outras terapias alternativas, como os nutracêuticos e a acupuntura, que podem contribuir para o controle da dor e melhora da qualidade de vida do paciente oncológico.

Palavras chaves: dor, câncer, qualidade de vida

ABSTRACT

Cancer is the major cause of death on elderly animals, besides it causes chronic pain. Most human patients with cancer report pain, and many die without receiving adequate treatment. There are no statistics on animals, but by the similarities on the nociceptive system, one can deduce that most animals with cancer suffer with pain.

The physiological pain helps to protect the wound site and prevents further tissue injury. Prolonged painful states induce changes that increase the deleterious effects of chronic pain, without the protection function, then introducing the concept of pathological pain. The pain can be further classified as acute or chronic, neuropathic or nociceptive. The classification becomes important so that it helps to implement the most efficient and appropriate treatment for each case.

The evaluation of the different physiological and behavioral changes can be used to recognize that an animal feels pain. In addition, there are scales and questionnaires, as the HHHHHMM scale (VILLALOBOS, 2011) and the health-related quality of life scale for dogs with signs of pain secondary to cancer (YAZBEK, 2005), which may help in the recognition of pain as well as evaluating the effectiveness of treatment.

The pain can be treated with several drugs such as anti-inflammatory and opioids. Anticonvulsants, antidepressants and tranquilizers can act as adjuvants in pain management. In more complicated cases, one can make use of neurological locks and surgery for pain control. There are other alternative therapies such as nutraceuticals and acupuncture, which may contribute to pain control and improved quality of life of cancer patients.

Keywords: *pain, cancer, quality of life*

LISTA DE FIGURAS

| | |
|---|----|
| Figura 1 - Expressão de agressividade em gato com dor causada por fratura femoral. Pupilas dilatadas, orelhas aplainadas e boca aberta..... | 18 |
| Figura 2 - Comportamento de fuga. Gato com dor secundária à pancreatite crônica tentava esconder-se ou escapar quando alguém se aproximava. Notar o pelo descuidado | 18 |
| Figura 3 - Cão com dor abdominal permanece parado até a exaustão. Abdome tenso e expressão de ansiedade | 19 |
| Figura 4 - Relutância para se deitar. Notar a denominada posição de oração, característica de cães e gatos com dor abdominal | 19 |
| Figura 5 - Mecanismos de imunossupressão perioperatórios e ação da analgesia sobre estes mecanismos | 23 |
| Figura 6 - Mecanismos de sensibilização periférica..... | 29 |
| Figura 7 - Mecanismos de sensibilização central | 30 |
| Figura 8 - Radiografia de osteossarcoma, com destruição da porção distal do rádio e fratura patológica da ulna | 35 |
| Figura 9 - Sistema nociceptivo e sistemas supressores da dor | 45 |
| Figura 10 - Representação da Escala Visual Analógica | 54 |
| Figura 11 - Representação da Escala Numérica | 54 |
| Figura 12 - Escada analgésica WHO | 56 |
| Figura 13 - Métodos de controle da dor em pacientes oncológicos veterinários. A cor vermelha corresponde aos tratamentos para patologia neoplásica primária, a cor verde corresponde aos cuidados paliativos básicos e o triângulo central corresponde às intervenções para controle da dor oncológica..... | 62 |
| Figura 14 - Pirâmide de tratamento mostrando as principais classes de intervenções terapêuticas e agentes usados para tratar a dor oncológica | 63 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|---|----|
| Tabela 1 - Consequências fisiológicas da dor não tratada..... | 17 |
| Tabela 2 - Comportamento de cães e gatos com dor moderada | 20 |
| Tabela 3 - Fatores predisponentes para dor pós-operatória persistente..... | 32 |
| Tabela 4 - Lista de pontos utilizada na medicina humana para afirmar ou excluir o diagnóstico de dor crônica..... | 38 |
| Tabela 5 - Escala para avaliação da qualidade de vida validada para cães com dor secundária ao câncer..... | 59 |
| Tabela 6 - Escala HHHHMM de qualidade de vida..... | 61 |
| Tabela 7 - Doses de medicamentos comumente utilizados para controle da dor em pacientes oncológicos..... | 74 |

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

| | |
|---------------|---|
| IASP | International Association for the Study of Pain |
| QV | Qualidade de vida |
| WHO | World Health Organization |
| INCA | Instituto Nacional de Câncer |
| MTC | Medicina Tradicional Chinesa |
| mg | miligramas |
| Kg | quilogramas |
| h | horas |
| sP | Substância P |
| Glu | glutamato |
| COX | ciclooxigenase |
| AMPA | α -amino-3-hidróxi-5-metil-4-isoxazol propiônico |
| NMDA | N-metil D-Aspartato |
| TNF- α | Fator de necrose tumoral |

SUMÁRIO

| | | |
|--------------|--|-----------|
| 1 | INTRODUÇÃO | 11 |
| 2 | DEFINIÇÕES | 13 |
| 3 | IMPORTÂNCIA DO RECONHECIMENTO E TRATAMENTO DA DOR | 15 |
| 3.1 | O papel da dor na incidência de metástases..... | 22 |
| 4 | DIFICULDADES NO TRATAMENTO DA DOR..... | 24 |
| 5 | CLASSIFICAÇÃO DA DOR | 26 |
| 5.1 | Dor aguda | 26 |
| 5.2 | Dor crônica..... | 26 |
| 5.3 | Processo de cronificação da dor aguda..... | 28 |
| 5.4 | Dor nociceptiva | 34 |
| 5.5 | Dor neuropática | 36 |
| 6 | FISIOPATOLOGIA DA DOR | 40 |
| 6.1 | Dor patológica | 43 |
| 6.1.1 | Dor patológica inflamatória..... | 46 |
| 6.1.2 | Dor patológica visceral..... | 47 |
| 6.1.3 | Dor patológica neuropática..... | 47 |
| 7 | ETIOLOGIA DA DOR NO CÂNCER..... | 49 |
| 8 | TÉCNICAS PARA QUANTIFICAÇÃO E RECONHECIMENTO DA DOR | 50 |
| 8.1 | Avaliação do paciente..... | 52 |
| 8.2 | Escalas de avaliação da dor | 53 |
| 8.2.1 | Escalas Numérica Verbal, Visual Analógica, Numérica e Simples Descritiva..... | 54 |
| 8.2.2 | Escada analgésica | 55 |
| 8.2.3 | Escala para avaliação da qualidade de vida validada para cães com câncer ... | 57 |
| 8.2.4 | Escala HHHHMM | 60 |
| 9 | TRATAMENTO DA DOR | 62 |
| 9.1 | Princípios gerais de controle da dor | 64 |

| | | |
|-------------|---|-----------|
| 9.2 | Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) | 65 |
| 9.3 | Corticosteroides | 67 |
| 9.4 | Anti-histamínicos | 68 |
| 9.5 | Opioides | 68 |
| 9.6 | Analgésicos de ação combinada | 70 |
| 9.7 | α-2 agonistas | 71 |
| 9.8 | Inibidores NMDA | 71 |
| 9.9 | Anticonvulsivantes | 72 |
| 9.10 | Antidepressivos tricíclicos | 73 |
| 9.11 | Tranquilizantes maiores ou benzodiazepínicos | 73 |
| 9.12 | Bifosfonados | 74 |
| 9.13 | Nutracêuticos | 76 |
| 10 | BLOQUEIOS NEUROLÓGICOS E CIRURGIAS PARA DOR | 77 |
| 10.1 | Anestésicos locais | 77 |
| 11 | ACUPUNTURA | 78 |
| 12 | SEDAÇÃO TERMINAL | 80 |
| 13 | CONCLUSÃO | 81 |
| | REFERÊNCIAS | 82 |

1 INTRODUÇÃO

A dor provocada pelo câncer, os mecanismos que a originam e os métodos terapêuticos são de grande interesse para a medicina humana (OTERO, 2006). O problema da dor em câncer é extremamente grave e necessita de controle (CORDEIRO, COELI, 2000).

O vínculo homem-animal cada vez mais forte exige que os veterinários forneçam mais qualidade de vida aos seus pacientes. Essa necessidade é ainda maior quando a família está cuidando de um animal de estimação idoso, doente ou doente terminal. (VILLALOBOS, 2011).

O câncer é a maior causa de morbidade e mortalidade em animais de companhia idosos. Apesar de terem sido publicados vários estudos na literatura médica veterinária a respeito da dor aguda nos últimos anos, o mesmo não aconteceu em relação à dor crônica, especialmente àquela relacionada ao câncer, sobre a qual a literatura é praticamente inexistente (YAZBEK, 2005).

A qualidade de vida de um cão que sofre com um tumor, com dor à palpação, talvez causando considerável dor crônica pode ser, sob o ponto de vista do proprietário, surpreendentemente melhorada pela administração de um simples analgésico. Apesar disso, e da óbvia dor causada por alguns tumores específicos, há uma completa ausência de pesquisas específicas e controladas investigando a ocorrência de dor, e tampouco há estudos a cerca do alívio da dor em animais com câncer (LASCELLES, 2007; PISERA, 2005). Não há uma estimativa sobre o número de animais com dor oncológica que estão recebendo tratamento e nem da efetividade que este tem (PISERA, 2005).

Há quatro principais passos para garantir a otimização do manejo da dor em pacientes veterinários. O primeiro é garantir que os veterinários tenham a adequada educação e formação sobre a importância de avaliar corretamente e aliviar a dor, das drogas disponíveis, potenciais complicações e técnicas intervencionistas. O próximo passo é fornecer ao cliente expectativas realistas em torno do controle da dor, transmitindo a idéia de que a dor da maioria dos pacientes pode ser controlada. Isso envolve deixar o cliente ciente de que a sua participação na avaliação de seu animal de estimação e seu feedback sobre a terapia é crucial para o sucesso. Veterinário e proprietário devem participar no desenvolvimento de estratégias eficazes para aliviar a dor. O envolvimento do cliente também ajuda a diminuir a sua sensação de impotência.

O terceiro passo é avaliar a dor do animal ainda no início e durante todo o curso de terapia, e não apenas quando fica grave. O quarto passo é ter um bom suporte da prática veterinária ou instituição para o uso de opioides e outras substâncias controladas (GAYNOR, 2008).

O objetivo desta revisão bibliográfica é mostrar a importância do tratamento adequado da dor nos pacientes com câncer. Destacar as alterações físicas e comportamentais causadas pela dor, as formas de identificá-la em cães e gatos e as formas de tratamento, propiciando assim uma melhor qualidade de vida aos animais com câncer.

2 DEFINIÇÕES

Segundo a definição preconizada pela IASP (2011) a dor é definida como “Uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a dano tecidual real ou potencial, ou descrita em termos de tal dano.” Esta experiência elicia resposta defensiva ou cognitiva, que resulta em abstinência aprendida e pode modificar as características de comportamento específicas da espécie, incluindo o comportamento social (LORENZ; KORNEGAY, 2006; PISERA, 2005; CORDEIRO; COELI, 2000). Ainda segundo a IASP (2011), a incapacidade de se comunicar verbalmente não exclui a possibilidade de que um indivíduo esteja sentindo dor e necessite de tratamento para alívio adequado. A dor é sempre subjetiva e cada indivíduo aprende a aplicação da palavra através de experiências relacionadas com lesões no início da vida.

A nocicepção é o estímulo nervoso desencadeado a partir dos tecidos devido a um dano potencial ou real, gerando uma resposta defensiva, nem sempre envolvendo plena consciência do indivíduo. Muitos impulsos são bloqueados e não chegam a ser conscientes, ou seja, não se transformam em dor, porém geram uma resposta. Quando por algum motivo o estímulo continua, a nocicepção torna-se mais forte, até superar o limiar de dor e consegue alcançar as áreas do córtex cerebral, tornando-se consciente, ou seja, dor (PISERA, 2005).

A dor fisiológica é aquela que induz respostas protetoras, como o reflexo de retirada (ou reação de fuga), com intuito de interromper a exposição ao estímulo nocivo. Embora a inatividade temporária e o comportamento protetor como resposta à dor subaguda possam trazer benefícios, a dor persistente pode levar a um estado de depressão semelhante ao desencadeado por estímulos estressantes inevitáveis, não podendo ser considerada como uma resposta adaptativa. Estados dolorosos prolongados estimulam persistentemente os aferentes nociceptivos, induzindo alterações que aumentam os efeitos deletérios da dor crônica e introduzindo então o conceito de dor patológica (FANTONI; MASTROCINQUE, 2002; KLAUMANN; WOUK; SILLAS, 2008).

A dor patológica é resultado de um processo inflamatório crônico, como artrite e câncer, ou de lesão aguda, como traumatismo e cirurgia, e tem um efeito protetor menos claro ao indivíduo e, sempre que possível, deve ser tratada (JUTKOWITZ, 2008). No paciente oncológico, a dor pode ser intensa a ponto de ocasionar sofrimento, estresse, ansiedade e deterioração da qualidade de vida (DUQUE; VALADÃO, 2008).

A hiperestesia, ou hiperalgesia, denota a sensibilidade elevada à estimulação, sendo com frequência utilizada para designar uma resposta desagradável a um estímulo considerado não nocivo (LORENZ; KORNEGAY, 2006).

A hiperpalpatia significa uma resposta dolorosa desagradável a um estímulo nocivo, especialmente se repetido, caracterizado por reação tardia e excessiva, de pós-sensação (LORENZ; KORNEGAY, 2006).

Alodinia refere-se a uma dor resultante de estímulo sobre a pele normal (LORENZ; KORNEGAY, 2006).

A disestesia é tida como uma sensação anormal espontânea (INCA, 2001).

“BREAKTHROUGH PAIN” ou dor incidental ocorre quando o controle da dor basal é alcançado, ainda assim o paciente pode apresentar episódios de dor em picos de início súbito e agudo. Estes episódios espontâneos ou relacionados à atividade e movimentação passiva podem ser consequentes da prescrição analgésica em doses e intervalos inadequados (INCA, 2001).

3 IMPORTÂNCIA DO RECONHECIMENTO E TRATAMENTO DA DOR

Sugere-se, utilizando uma estatística conservadora, que cerca de 30% dos tumores em cães e gatos são associados com dor significativa no momento do diagnóstico. Os tumores mais associados com dor são os de cavidade oral, ossos, trato urogenital, olhos, raízes nervosas, nariz, trato gastrointestinal e pele (LASCELLES, 2007).

Esses 30% parecem conservadores, visto que em humanos, a dor é relatada por 20% a 50% dos pacientes no momento do diagnóstico, e por mais de 90% dos pacientes com câncer avançado ou terminal. Uma média global de cerca de 70% dos pacientes humanos com câncer avançado sofrem a dor (LASCELLES, 2007). Segundo a WHO, 70% dos casos de câncer vão ter, em algum período, dor correspondente ao estágio III (ver subitem 8.2.2) (CORDEIRO; COELI, 2000).

Com o progresso ocorrido no tratamento dos tumores malignos na infância, houve um aumento considerável da possibilidade de cura. Considerando-se todos os tumores, cerca de 70% das crianças acometidas podem ser curadas, se diagnosticadas precocemente e tratadas por equipes especializadas, porém os cuidados paliativos também se fazem necessários. O tratamento paliativo deve ser instituído desde o diagnóstico e durante todo o curso da doença, visando o conforto do paciente, a cura e uma melhor qualidade de vida. O maior medo enfrentado pelos pais é que as crianças sofram neste momento. É necessário desenvolver rotinas, em consenso com a equipe multidisciplinar, para assegurar aos pacientes e a seus familiares que o alívio dos sintomas, especialmente da dor, é possível na maioria dos casos (INCA 2001).

As chances são grandes de que os pacientes veterinários experimentem dor similar e, como tal, o alívio dessa dor é não só eticamente imperativo como constitui um dos princípios básicos do cuidado para o médico da família, isto é, o médico veterinário (LOONEY, 2010).

Na década passada, houveram muitas pesquisas voltadas para os mecanismos biológicos da ativação nociceptiva, sua propagação e acentuação pelo câncer. Logo poder-se-á ter testes objetivos que revelem a natureza neuroquímica do tumor e do hospedeiro, e assim, orientar a terapia individualizada contra os tecidos e nervos que propagam a doença e a dor. Até lá, obriga-se a manter a saúde do paciente como um todo, atender ao proprietário, fortalecer o vínculo humano-animal, da melhor maneira possível, isolar e tratar a dor (LOONEY, 2010).

3.1 Alterações causadas pela dor

O sistema nervoso é o principal alvo da informação nociceptiva e fornece o veículo pelo qual o organismo pode reagir aos estímulos (KLAUMANN; WOUK; SILLAS, 2008). Os processos dolorosos acarretam uma série de alterações fisiológicas que podem ser gravemente deletérias. A redução da ingestão de água e alimento leva à perda de peso, catabolismo proteico e desidratação (FANTONI; MASTROCINQUE, 2010; MUIR III; GAYNOR, 2009). A resposta ao estresse prolongado pode diminuir a taxa de cura, sendo assim é importante minimizá-la para proporcionar uma melhor saúde geral do paciente que tem câncer (GAYNOR, 2008).

A dor produz efeitos sistêmicos negativos sobre a homeostase, interferindo de sobremaneira no eixo neuroendócrino, com elevação da aldosterona, cortisol e catecolaminas (GAYNOR, 2008).

O aumento dos níveis de aldosterona causa retenção de sódio e desequilíbrio eletrolítico. A ativação do eixo renina angiotensina causa retenção de líquidos, elevação da pressão arterial e redução da perfusão renal, levando a uma redução na formação de urina (DUQUE; VALADÃO, 2008; PISERA, 2005; FANTONI; MASTROCINQUE, 2010; MUIR III; GAYNOR, 2009). Nos felinos, o aumento da pressão arterial sistólica é indicativo bastante fiel de dor pós-operatória (FANTONI; MASTROCINQUE, 2010; MUIR III; GAYNOR, 2009).

Os altos níveis de cortisol levam à hiperglicemia, deprimem o sistema imune e retardam a reparação tecidual. Os níveis aumentados de insulina e glucagon induzem a um desvio metabólico, aumentando a gliconeogênese em função do desequilíbrio entre eles e do excesso de catecolaminas circulantes. Ocorre aumento do catabolismo proteico e, por fim, inapetência e caquexia (DUQUE; VALADÃO, 2008; FANTONI; MASTROCINQUE, 2010; MUIR III; GAYNOR, 2009).

As catecolaminas são responsáveis por alterações cardíacas, como arritmias e extrassístoles ventriculares. A liberação de catecolaminas estimula o sistema simpático, levando a um aumento da frequência cardíaca em repouso, aumentando o trabalho cardíaco e o consumo de oxigênio do miocárdio. Ocorre alteração no tempo de preenchimento capilar, até o aparecimento ou manutenção de choque (FANTONI; MASTROCINQUE, 2010; MUIR III; GAYNOR, 2009; PISERA, 2005).

A estimulação simpática continuada também desvia o fluxo sanguíneo do trato gastrointestinal, compromete a motilidade e afeta a irrigação da mucosa intestinal,

podendo ocasionar alterações na microbiota bacteriana, má absorção, tendência à constipação, distúrbios eletrolíticos e sepse (DUQUE; VALADÃO, 2008; PISERA, 2005). Também por estimulação do SNA Simpático, a dor leva à midríase (PISERA, 2005).

Ocorre a ativação de mediadores pró-inflamatórios, entre eles o TNF- α , que altera a permeabilidade vascular, ativa a cascata de coagulação, induz a síntese e liberação de outras citocinas prostanoídes e outros mediadores inflamatórios (DUQUE; VALADÃO, 2008).

Tabela 1 - Consequências fisiológicas da dor não tratada

| | |
|------------------|--|
| Cardiovascular | ↑ frequência cardíaca, resistência vascular periférica, pressão arterial, contratilidade miocárdio, resultando em ↑ do trabalho cardíaco, isquemia do miocárdio e infarto |
| Pulmonar | Contração da musculatura abdominal e respiratória, disfunção diafragma, ↓ capacidade vital, desequilíbrio relação ventilação/perfusão, hipoventilação, hipoxemia, ↑ infecção pulmonar pós-operatória |
| Gastrointestinal | ↑ secreções gástricas, ↑ tônus do esfíncter da musculatura lisa, ↓ motilidade intestinal, íleo paralítico, náusea e vômito |
| Renal | Oligúria, ↑ tônus do esfíncter urinário, retenção urinária |
| Coagulação | ↑ agregação plaquetária, estase venosa, ↑ trombose de veias profundas, tromboembolia |
| Imunologia | Alteração da função imunitária, ↑ infecções, recorrência ou difusão de tumores |
| Muscular | Fraqueza muscular, limitação de movimentos, atrofia muscular, fadiga muscular |
| Psicológica | Ansiedade, medo, raiva, depressão, ↓ satisfação do paciente |
| Recuperação | Retardo na recuperação, ↑ necessidade de hospitalização, demora no retorno às atividades normais, ↑ custos da saúde |

Fonte: Alves, 2007

A estimulação nociceptiva do tronco cerebral causa taquipnéia, com tendência à dor, secundária às doenças torácicas e abdominais, que resulta em espasmos musculares de reflexo e fadiga involuntária da musculatura, com consequente hipoventilação e piora na relação entre ventilação e perfusão. Entre as alterações respiratórias em animais com dor, podemos citar alterações na frequência e no padrão respiratório, como taquipnéia ou respiração superficial; variações no tônus vascular pulmonar e aumento na concentração de dióxido de carbono no ar expirado (PISERA, 2005; FANTONI; MASTROCINQUE, 2010; KLAUMANN; WOUK; SILLAS, 2008).

A avaliação do comportamento tem extrema importância. Animais com dor podem ficar deprimidos e indiferentes ao meio, muito dependentes do proprietário ou, ao contrário, extremamente agressivos, (Figura 1) (FANTONI; MASTROCINQUE, 2010).

Os gatos podem perder o hábito de se lamber para higienizar os pêlos (FANTONI; MASTROCINQUE, 2010; MUIR III; GAYNOR, 2009). A tendência a se esconder, também é conduta bastante comum em felinos (Figura 2) (PISERA, 2005).

Figura 1 - Expressão de agressividade em gato com dor causada por fratura femoral. Pupilas dilatadas, orelhas aplainadas e boca aberta



Fonte: Muir III; Gaynor, 2009

Figura 2 - Comportamento de fuga. Gato com dor secundária à pancreatite crônica tentava esconder-se ou escapar quando alguém se aproximava. Notar o pelo descuidado



Fonte: Muir III; Gaynor, 2009

Há alteração na postura corporal, e muitos relutam em deitar-se (Figura 3) para proteger a área dolorida. Podem permanecer imóveis, podendo inclusive defecar e urinar sem abandonar o decúbito. Pode haver relutância em utilizar determinada parte do corpo, como claudicações (FANTONI; MASTROCINQUE, 2010; MUIR III; GAYNOR, 2009).

Cães com dor abdominal podem adotar posição de prece (Figura 4). O paciente apoia os membros torácicos no chão e estende os membros pélvicos, na intenção de deslocar o conteúdo abdominal (PISERA, 2005) sendo estes sinais muito empregados para auxiliar no diagnóstico de dor e acompanhamento da terapêutica analgésica (ver tabela 2) (FANTONI; MASTROCINQUE, 2010; MUIR III; GAYNOR, 2009). Animais com dor torácica têm frequência respiratória aumentada e inspirações mais curtas. Outro sinal de dor é a permanência dos olhos abertos e pupilas dilatadas (PISERA, 2005; FANTONI; MASTROCINQUE, 2010; MUIR III; GAYNOR, 2009).

Figura 3 - Cão com dor abdominal permanece parado até a exaustão. Abdome tenso e expressão de ansiedade



Fonte: Muir III; Gaynor, 2009

Figura 4 - Relutância para se deitar. Notar a denominada posição de oração, característica de cães e gatos com dor abdominal



Fonte: Muir III; Gaynor, 2009

Estudo realizado por Bennett; Morton (2009) descreve o uso de uma ferramenta simples, baseada em questionário, para identificar mudanças no comportamento e estilo de vida associadas a dor crônica em gatos. Foram incluídos 23 gatos com dor musculoesquelética crônica, conforme determinado pelo exame clínico. Os proprietários destes gatos foram convidados a preencher um questionário sobre mobilidade, atividade, hábitos de higiene e temperamento dos gatos antes e 28 dias após o início do tratamento analgésico com meloxicam. O veterinário responsável foi independentemente solicitado a fornecer uma pontuação global antes e após o tratamento. Proprietários e médicos veterinários relataram mudanças significativas no comportamento e no estilo de vida dos gatos após a terapia analgésica. Houve melhora na motilidade, agilidade e hábitos de higiene, bem como do temperamento dos animais. E quando o tratamento analgésico foi posteriormente suspenso, os proprietários relataram uma deterioração muito óbvia na condição do gato. Este estudo

teve como proposta avaliar o quanto os proprietários eram capazes de notar alterações comportamentais em gatos com dor musculoesquelética, e mostra não só a importância do tratamento analgésico como também a importância do proprietário na avaliação das mudanças no comportamento e estilo de vida do seu gato, e é um importante método de identificação de dor crônica em seus animais de estimação.

Podem também ocorrer alterações de apetite, manifestando redução ou mesmo recusa a comer, vocalização, latidos, uivos, miados contínuos ou intermitentes e automutilação (PISERA, 2005).

Tabela 2 - Comportamento de cães e gatos com dor moderada

| Comportamento | Cão | Gato |
|-----------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| Vocalização | Gemido, grunhido | Gemido, chiado |
| Expressão facial | Olhar fixo, orelhas baixas | Face enrugada, olhos semicerrados |
| Postura | Arqueada, decúbito lateral | Decúbito esternal |
| Manipulação da ferida | Proteção, atitude de lambe ou morder | Proteção, atitude de lambe ou morder |
| Atitude | Agressivo ou tímido | Ocultar-se, agressivo |
| Atividade | Torporoso, inquieto | Limita os movimentos |
| Apetite | Diminuído | Diminuído |

Fonte: Fantoni; Mastrocinque, 2010

Essas alterações não se manifestam em pacientes que sofrem de dores crônicas, que costumam apresentar sinais de forma mais discreta, como redução do apetite, menor tolerância ao exercício e apatia (PISERA, 2005).

Pacientes geralmente toleram dor leve sem apresentar quaisquer alterações comportamentais e muitas vezes não são tratados. Doentes com dor moderada geralmente exibem mudanças no comportamento, apetite, atividade, posição, ou postura. Estes pacientes também tendem a responder de forma significativa à palpação da área dolorosa. Dor severa pode ser pensado como intolerável e, é muitas vezes manifestada com choro, choramingos, uivos ou associada a um debater-se violento. Às vezes, o paciente pode não apresentar esses comportamentos, porque os movimentos podem estar associados com o aumento da dor (GAYNOR, 2008).

A dor do câncer tipicamente começa como uma dor aguda ligeira e depois potencialmente progride para um estado de dor crônica, que pode ser leve ou grave. Os veterinários devem tentar a intervenção precoce para prevenir que a dor se torne um problema crônico (GAYNOR, 2008).

Os animais mais jovens demonstram a dor de maneira mais exacerbada do que os idosos, que se resguardam e não evidenciam sinais claros de desconforto, tornando mais difícil o diagnóstico da dor no paciente geriátrico. É importante ressaltar também que animais hígidos demonstram dor de maneira mais clara, enquanto pacientes debilitados e deprimidos não a externam como deveriam fazê-lo. Daí a necessidade de saber identificar essas diferenças entre um paciente e outro, além de reconhecer que traumas, e doenças crônicas, entre outras, são condições potencialmente dolorosas e que, se causam dor em humanos, obviamente causarão dor nos animais também, por mais que o grau de dor não seja perfeitamente claro diante da observação dos animais (FANTONI; MASTROCINQUE, 2010).

Segundo Allard; Maunsell; Labbe (2001), fatores que diminuem o limiar da dor em pessoas incluem insônia, fadiga, tédio, ansiedade, frustração, isolamento e medo de agravamento da dor. Embora exista um debate se os nossos animais de companhia sentem ou percebem emoções semelhantes, segundo Dawkins (2005), é lógico que uma rotina e um ambiente estáveis, sono / repouso, enriquecimento ou diversificação das atividades de diversão, companheirismo, simpatia e evitar ambientes desconfortáveis são todas atitudes propensas a reverter o desconforto associado à doença terminal.

Para o diagnóstico, costuma ser útil a aproximação antropomórfica, que consiste em nos colocar no lugar do paciente, tentando pensar qual seria nossa resposta (PISERA, 2005).

Apesar de alterações de conduta estarem relacionadas à dor, não estão relacionadas à sua intensidade, podendo apresentar-se indistintamente em dores leves ou muito graves. Outros sinais, como o aumento da frequência cardíaca ou respiratória não estão necessariamente vinculados com o grau de dor, podendo ocorrer por múltiplas causas (PISERA, 2005).

A resposta neuroendócrina do organismo às condições de estresse forma um complexo de liberação de hormônios e substâncias tóxicas celulares que já está bem estudado. Assim, a analgesia pode, comprovadamente, amortizar o nível desta resposta

e colaborar com uma melhor evolução clínica e redução da morbidade e mortalidade em curto prazo (CORDEIRO; COELI, 2000).

Dessa forma, pode-se dizer que o manejo inapropriado da dor oncológica pode ter impacto negativo no tempo de sobrevivência do paciente e na resposta ao tratamento, diminuindo significativamente sua qualidade de vida (DUQUE; VALADÃO, 2008).

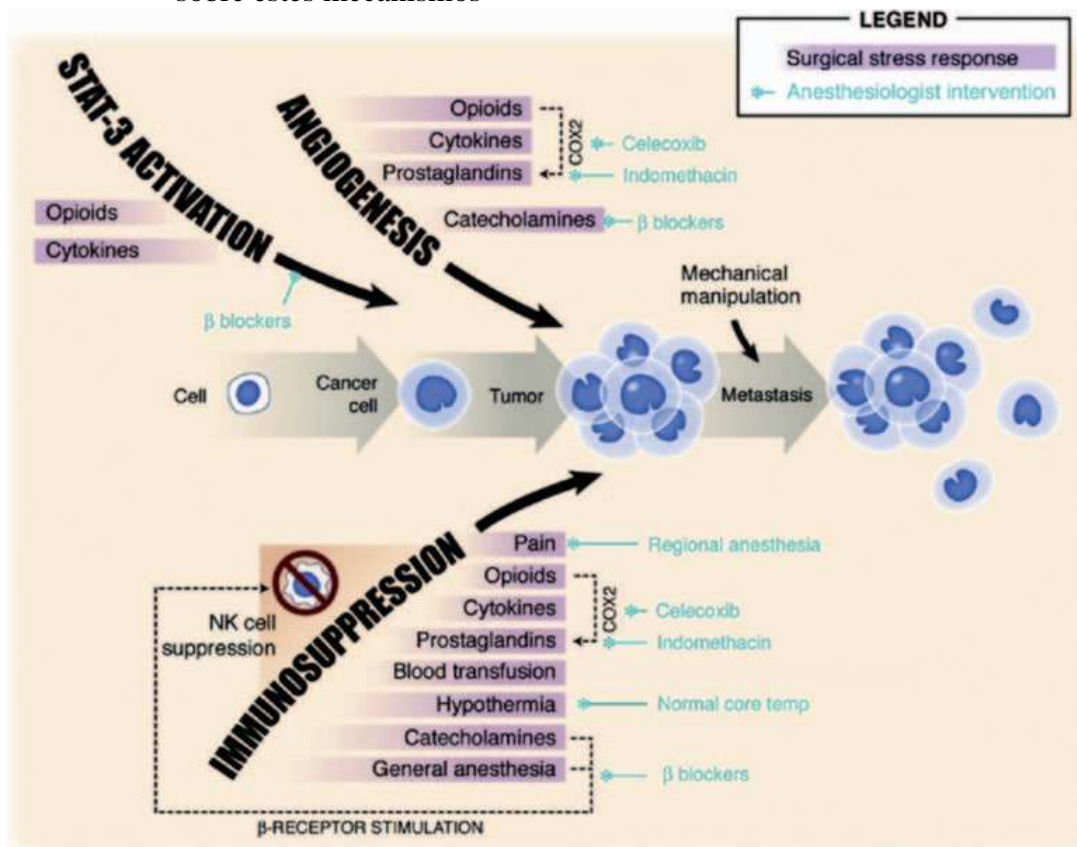
Estímulos dolorosos e os efeitos psicológicos da percepção da dor podem resultar em uma cascata complexa de eventos fisiológicos, inclusive recrutamento dos eixos simpático-adrenal e hipotalâmico-hipofisário. Essa “resposta ao estresse” induz a um estado hipermetabólico, e caso essa condição se prolongue, pode ocorrer acidose láctica, depleção dos estoques de energia, prejuízo à cicatrização, úlceras gastrintestinais e falência de órgãos decorrente de baixa perfusão. Após toracotomia, lesão de tórax e procedimentos na medula toracolombar, a dor associada com o movimento ou a expansão da caixa torácica prejudica a função pulmonar. A redução do estímulo nociceptivo e da intensidade da dor por meio de técnicas de analgesia podem melhorar a resposta de estresse e os efeitos da dor na função pulmonar (JUTKOWITZ, 2008).

3.1 O papel da dor na incidência de metástases

Lee, et al (2009) avaliaram os efeitos causados pela cirurgia no crescimento de tumores, angiogênese e proliferação celular além de diferença no nível sérico de citocinas e quimiocinas, após laparotomia e/ou mastectomia em camundongos submetidos à inoculação de células de tumor ovariano. O estudo indica um papel crítico da sinalização do receptor adrenérgico na mediação dos efeitos do estresse cirúrgico no crescimento do tumor. A cirurgia aumentou significativamente a densidade microvascular e a expressão do fator de crescimento endotelial vascular, que foram bloqueados pelo tratamento com propranolol.

A resposta ao estresse cirúrgico parece aumentar as oportunidades para a disseminação do câncer e de metástases no tempo exato que as células cancerosas podem ser liberadas na circulação, avaliaram a possibilidade de minimizar estes efeitos prejudiciais com a escolha apropriada de anestésicos (GOTTSCHALK et al, 2010).

Figura 5 - Mecanismos de imunossupressão perioperatórios e ação da analgesia sobre estes mecanismos



Fonte: Gottschalk, et al, 2010

Efeitos inibitórios da morfina no crescimento do tumor foram encontrados em modelos humanos e animais também. Por exemplo, em um modelo de camundongos, do estudo de Page; Mcdonald; Ben-Eliyahu (1998) a administração repetida de morfina resultou em diminuição de células tumorais induzindo a destruição dos tecidos.

Esta observação foi verificada em uma série de estudos clínicos mostrando que a administração pré e pós-operatória de morfina reduziu a disseminação sistêmica de células tumorais. Este efeito potencialmente protetor da morfina sobre o crescimento do tumor foi atribuída em maior parte à resposta imune mediada pelas células T, junção receptor opioide μ fisiologicamente ativas, inibição do fator nuclear κB , e liberação de óxido nítrico (PAGE; MCDONALD; BEN-ELIYAHU, 1998; GOTTSCHALK, et al, 2010).

Evidentemente, a interação da morfina com o tumor é complexa, seus mecanismos não estão completamente desvendados, e até certo ponto, são contraditórias. Mais estudos neste campo são essenciais para elucidar esta interação (GOTTSCHALK, et al, 2010).

4 DIFICULDADES NO TRATAMENTO DA DOR

A incidência de dor em animais com câncer é difícil de estimar, bem como a efetividade da terapia analgésica (LASCELLES, 2007). O reconhecimento e avaliação da dor são os primeiros passos e provavelmente os mais difíceis na prestação de analgesia para cães e gatos (GAYNOR, 2008).

O inadequado tratamento da dor oncológica em animais provavelmente resulta de diversos fatores:

- Falta de reconhecimento de que muitos tipos de câncer são relacionados com dor significativa;
- Inabilidade em avaliar a dor em pacientes oncológicos;
- Falta de conhecimento sobre drogas, terapias ou outras técnicas de alívio da dor;
- Relutância quanto ao uso de opioides em virtude de vinculação desses fármacos ao seu uso ilícito e dependência física, além do fato de serem substâncias controladas. As exigências burocráticas para compra e prescrição desestimulam muitos profissionais a usar esses analgésicos potentes (DUQUE; VALADÃO, 2008);
- Subutilização do pessoal de enfermagem para avaliação e reavaliação da dor nos pacientes com câncer;
- Falta de comunicação com os proprietários e falta de envolvimento destes nas diferentes fases da avaliação e tratamento (LASCELLES, 2007). É necessária uma colaboração do proprietário em relação à condução do tratamento, seguindo as recomendações do veterinário, administrando os medicamentos nos horários e quantidades adequadas e retornando nas datas previstas para quimioterapia ou revisão (DUQUE; VALADÃO, 2008).

O subtratamento da dor nos animais é provavelmente um resultado da falta de conhecimento adequado e não uma falta de preocupação. A maioria dos proprietários que estão dispostos a submeter-se ao estresse emocional e compromisso financeiro para terapia de câncer já mostraram que têm um forte apego à seu animal de estimação. É importante para o veterinário promover uma boa comunicação em torno da terapia primária e do tratamento da dor e, ao mesmo tempo, demonstrar empatia com o proprietário. Isto favorece a relação médico-paciente-cliente e ajuda a construir a boa vontade dentro e fora da prática (GAYNOR, 2008).

A sensação de dor é muito subjetiva, existindo diferenças entre indivíduos da mesma espécie e, inclusive, no mesmo indivíduo ao longo de sua vida. E em medicina veterinária, é o médico que interpreta essa dor, ou seja, que importância ele acredita que a dor tem para o seu paciente. Existe uma grande diferença na avaliação da dor entre as pessoas que estão em contato com o doente. A visão particular de cada observador influencia decisivamente na avaliação e no enfoque terapêutico do problema (PISERA, 2005).

É muito importante que o profissional oriente o proprietário, ofereça expectativas realistas sobre a provável evolução da doença neoplásica e explique detalhadamente a importância da avaliação e tratamento da dor (DUQUE; VALADÃO, 2008).

5 CLASSIFICAÇÃO DA DOR

Segundo Merkskey (1994), uma classificação temporal da dor em aguda, progressiva ou crônica é relevante, mas frequentemente provém um meio inadequado de classificação, especialmente no estado avançado da doença. Looney (2010) afirma que uma classificação fisiopatológica frequentemente ajuda no diagnóstico e manejo da dor oncológica. Envolve separar a dor em nociceptiva, neuropática e, para pacientes humanos, dor psicogênica.

A natureza pluridimensional da dor significa que o uso de analgésicos pode ser apenas uma parte da estratégia multiprofissional que compreende ação nas angústias físicas, psicológicas, sociais e espirituais do paciente. Negociação e planejamento são vitais no processo e requerem boa comunicação da equipe de saúde entre si e com pacientes e seus cuidadores (INCA 2001).

A classificação ajuda a guiar um melhor tratamento. A escada analgésica da WHO é o padrão ouro para a terapia da dor oncológica em humanos (ver subitem 8.2.2). No entanto, uma abordagem de tratamento que determine a terapia analgésica baseada no estado de saúde individual (conforme a progressão da doença) se faz necessária. De fato, na medicina veterinária, é preciso refinar as opções terapêuticas para formar uma pirâmide ou escada, baseada em didática e evidências, mas moldada pela família, seu envolvimento, finanças e o papel do animal, o que leva o paciente à qualidade de vida geral (LOONEY, 2010).

5.1 Dor aguda

A dor aguda no câncer ocorre de forma previsível durante procedimentos diagnósticos e terapêuticos, mas raramente no estágio inicial do câncer. Inclui a dor pós-operatória, dor associada a biópsias ou infusões citotóxicas, radiação ou mucosite (LOONEY, 2010).

5.2 Dor crônica

A dor crônica é, geralmente, definida como a presença da dor que persiste por mais de três meses. Tem sido sugerido, recentemente, que um dos critérios para se definir a dor pós-operatória persistente deve incluir a dor que dure pelo menos dois

meses após a cirurgia, quando se excluem todas as outras causas possíveis de dor (JOSHI; OGUNNAIKE, 2005; ALVES, 2007). Tanto em caninos como em felinos as duas principais causas de dor crônica são a osteoartrose e o câncer (PISERA, 2005).

Na dor crônica, nem sempre se identifica a relação causa-efeito que explique a intensidade ou a qualidade da dor descrita pelo paciente. As queixas predominantes são de dor em queimação e/ou choque, disestesia com alodinia tátil, sintomas de parestesia (formigamento, prurido) e dor em áreas de hipoestesia e anestesia (anestesia dolorosa). Frequentemente observam-se alterações locais, como edema, atrofia e desmineralização óssea (OLIVEIRA, 2011).

Na medicina humana é registrada maior tendência ao uso de terapias multimodais para o manejo da dor crônica provocada pela osteoartrose, e foi sugerido que este enfoque poderia melhorar quadros similares nas diversas espécies animais (PISERA, 2005).

O constante influxo de sinais nocivos a partir da periferia induz mudanças no SNC que alteram seus mecanismos de resposta tornando-o refratário às estratégias terapêuticas simples (PISERA, 2005).

A transmissão da dor envolve múltiplas vias, mecanismos e neurotransmissores, sendo, portanto, pouco provável que uma única classe de analgésicos, seja qual for a dose, forneça analgesia completa (PISERA, 2005).

A associação de duas ou mais classes de analgésicos, como o uso concomitante de opioides, AINES e anestésicos locais para a dor perioperatória, se mostra muito mais efetiva. Abordagem similar é recomendada para o tratamento da dor crônica, como a associada ao câncer e à osteoartrose. O efeito das drogas frequentemente é superaditivo, razão pela qual é possível reduzir a dose de cada uma delas, diminuindo assim a probabilidade de efeitos colaterais (PISERA, 2005).

O efeito analgésico de tratamentos como acupuntura, eletroacupuntura, acupressão e estimulação elétrica transcutânea não está definido como os resultados obtidos com a fisioterapia. Apesar disso, pode-se recomendar o uso de tais ferramentas junto com analgésicos na medida em que for apropriado (PISERA, 2005).

Uma abordagem básica para o manejo da dor crônica poderia ser resumida da seguinte forma:

- Avaliação da dor;
- Acreditar no proprietário;

- Escolha do tratamento, conforme o estágio da doença e problemas concomitantes;
- Cumprimento da prescrição;
- Avaliação e continuidade do tratamento.

5.3 Processo de cronificação da dor aguda

Alguns procedimentos cirúrgicos como toracotomia, mastectomia, herniorrafias e amputação de membros têm sido correlacionados com o desenvolvimento desta síndrome (ALVES, 2007).

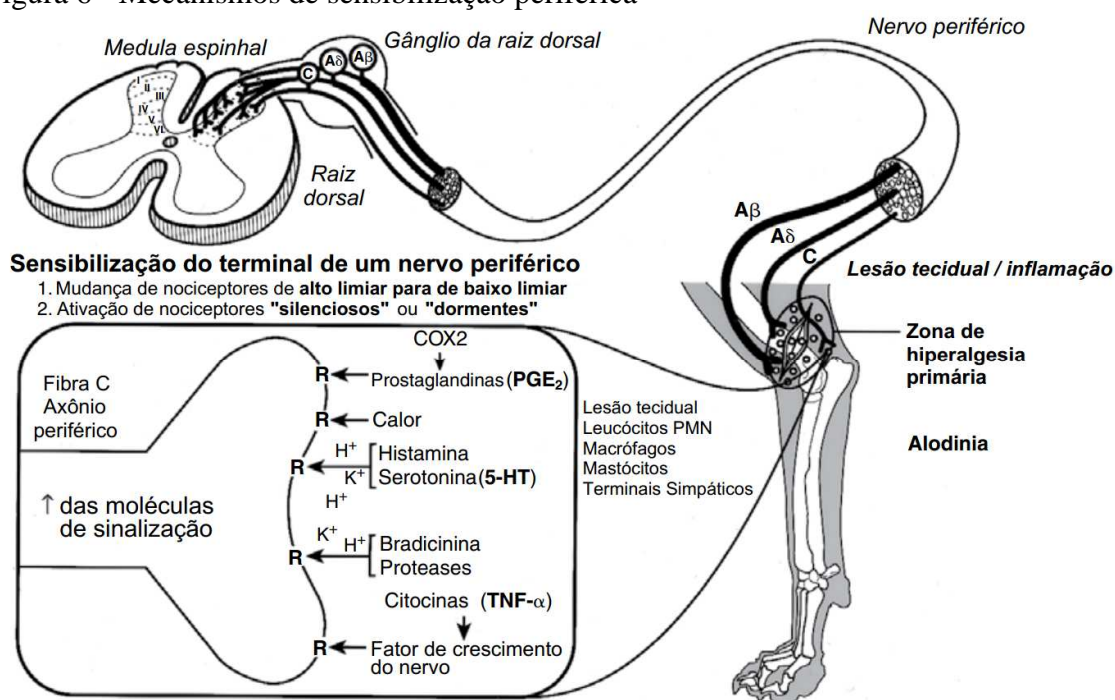
Embora seja fato conhecido a muito tempo de que a dor aguda, especialmente a dor pós-operatória não adequadamente tratada, seja correlacionada com a incidência maior de desenvolvimento de dor crônica, especialmente em alguns tipos de cirurgias, nos últimos dez anos é que estas observações começaram a ser coletadas e organizadas sob a forma de dados. Isso resultou em um grande número de publicações científicas, sempre chamando a atenção para o desenvolvimento da dor crônica a partir de uma dor aguda não adequadamente tratada (ALVES, 2007).

Enquanto a dor aguda depende fundamentalmente da ativação do sistema nociceptivo pelo estímulo lesivo e reação inflamatória local, a dor crônica se desenvolve em decorrência de alterações adaptativas ou pós-lesionais no sistema nervoso, expressas pelo aparecimento de hipersensibilidade central e ativação anormal do sistema nociceptivo. Enquanto a dor aguda tem origem na ativação do sistema nociceptivo por mecanismos periféricos (lesão e inflamação), a dor crônica é caracterizada por progressiva centralização da ativação nociceptiva, de tal forma que ao fim de algum tempo, a ativação do sistema nociceptivo e a dor não guardam mais relação com a eventual causa periférica, mas sim com mecanismos centrais, como a sensibilização, ativação espontânea e ectópica, reverberação de sinal, falha da inibição, e facilitação excitatória, em um processo denominado centralização da dor (OLIVEIRA, 2011).

O primeiro passo na prevenção é reconhecer o fato de que dor pode ocorrer após a cirurgia. Dos vários tipos de intervenções estudadas para identificar e diminuir a incidência de dor crônica após a cirurgia, o tipo de abordagem cirúrgica parece ser de maior importância. O tipo de cirurgia que minimize a lesão nervosa e tecidual deve ser usado, sempre quando possível (ALVES, 2007).

A sensibilização consiste no ganho de resposta do sistema nociceptivo à estimulação, isto é, um progressivo aumento de resposta nociceptiva a um mesmo estímulo. Inicialmente observa-se ganho de sensibilidade das terminações nociceptivas decorrente da reação inflamatória local, mediada por mediadores pró-inflamatórios e algogênicos, liberados pelas células imunes locais e pelo endotélio (OLIVEIRA, 2011). A inflamação e a lesão tecidual produzem uma variedade de substâncias responsáveis pela sensibilização dos nociceptores incluindo prostaglandinas, histamina, serotonina, bradicinina, proteases, citocinas (TNF- α), interleucina 1 (IL-1) e fator de crescimento do nervo que interagem com os receptores de membrana dos nociceptores reduzindo seu limiar aos estímulos dolorosos (Figura 6). Esta sensibilização, denominada hiperalgesia primária, é restrita ao local da lesão e está associada a dor local e persistência pelas primeiras horas ou dias (OLIVEIRA, 2011; MUIR III, 2009).

Figura 6 - Mecanismos de sensibilização periférica



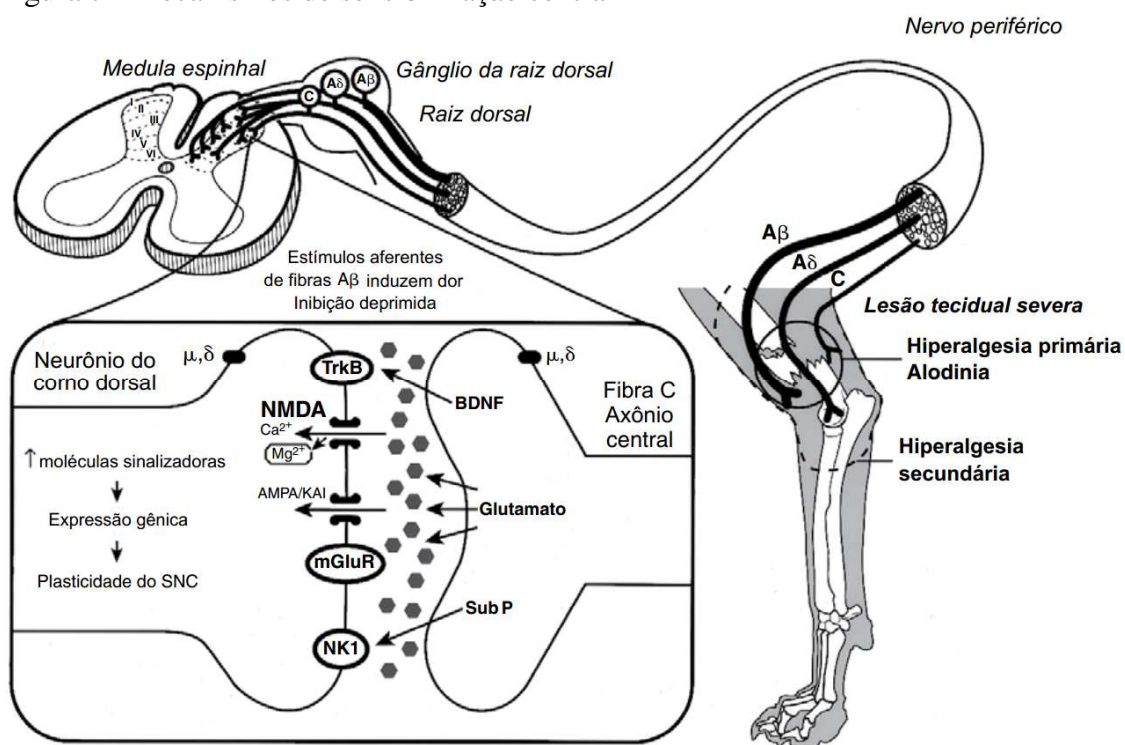
Fonte: Muir III, 2009

Eventualmente o ganho de sensibilidade é de tal ordem que os nociceptores passam a responder a estímulos não lesivos, porém ainda restrito à zona da lesão ou inflamação. Com o tempo, pode aparecer um halo de hiperalgesia ao redor da lesão, sem que se identifiquem sinais de inflamação. Essa reação é denominada hiperalgesia secundária, é de natureza central e depende do desenvolvimento de hipersensibilidade

espinal. A nocicepção, diferente das demais modalidades sensitivas, se adapta na direção do aumento da acuidade nociceptiva, da hipersensibilidade, do aumento da dor. Por isso quadros de dor aguda podem se cronificar e se agravar com o tempo (OLIVEIRA, 2011).

A inflamação central inicia na medula, onde estímulos dolorosos severos ativam fibra C provocando a liberação de Glu, sP e fator neurotrófico em terminais nervosos centrais, resultando na ativação de receptores AMPA e NMDA produzindo sensação de dor prolongada e em queimação. Esta ativação dá início à reação inflamatória espinal local, com liberação de mediadores inflamatórios (TNF- α , IL-1 e PGs), que interagem com receptores nos neurônios espinais tanto pré como pós-sinápticos, sensibilizando-os ao estímulo aferente e amplificando a resposta espinal. A sensibilização pelos mediadores inflamatórios envolve aumento do cálcio intracelular, ativação de fosfocinases, aumento na liberação de Glu e sP pelos aferentes e facilitação do recrutamento dos receptores NMDA pela estimulação nociceptiva aferente (Figura 7). A ativação desses receptores aumenta a atividade de um grupo de moléculas sinalizadoras que alteram a expressão gênica e a responsividade do SNC aos estímulos aferentes subsequentes (OLIVEIRA, 2011; MUIR III, 2009).

Figura 7 - Mecanismos de sensibilização central



Fonte: Muir III, 2009

O aumento da frequência de disparo dos neurônios pós-sinápticos espinhais decorrentes do recrutamento NMDA denomina-se fenômeno “Wind-up” e expressa a sensibilização espinhal do sistema nociceptivo por estimulação intensa ou continuada. A resposta pós-sináptica é mediada por três tipos de receptor AMPA, o NMDA e o metabotrópico (metGlu). Fisiologicamente é mediado pelo receptor AMPA, já que os receptores NMDA são inoperantes em condições normais, já que um íon magnésio (Mg^{+2}) impede sua ativação, ocupando o canal do receptor, se deslocando e permitindo a abertura transitória do canal de Ca apenas durante a despolarização. A sP atua como neuromoduladora da excitação, propiciando despolarização pequena, mas duradoura da membrana, e facilitando o recrutamento desses receptores. Este processo também ocorre em caso de estimulação repetitiva da sinapse e é facilitado pela ação de mediadores inflamatórios liberados pela microglia (OLIVEIRA, 2011).

Estimulação não nociceptiva aferente ao mesmo metâmero ativa interneurônios inibitórios (opioides) que convergem sobre a sinapse nociceptiva espinhal, reduzindo sua estimulação. Mecanismos eferentes da formação reticular exercem também controle sobre a sensibilidade das sinapses nervosas espinhais (OLIVEIRA, 2011).

Quando a hipersensibilidade é exagerada, a convergência de estimulação não nociceptiva sobre o sistema nociceptivo é facilitada, o que provavelmente explica a expansão da dor por áreas vizinhas e pode ainda contribuir para alodinia. A hipersensibilidade pode ainda superar os mecanismos inibitórios e permitir o aparecimento de circuitos reverberantes, que sustentam a ativação e aumentam a atividade nociceptiva, tornando-a independente de estimulação aferente periférica (OLIVEIRA, 2011).

A facilitação da ativação dos neurônios espinhais nociceptivos pelo mecanismo inflamatório e pelo recrutamento de receptores NMDA ativa o metabolismo celular, devido a um aumento de Ca intracelular e ativação de fosfocinases e ativa o processo de transcrição do DNA nos neurônios afetados. A transcrição de genes reguladores da síntese de proteínas fundamentais para a atividade neuronal, como receptores, fosfocinases, adenilciclases e outras, é acelerada, acarretando aumento da quantidade dessas proteínas e conseqüente hiperatividade celular. O resultado desse processo de plasticidade neuronal é a hipersensibilidade neuronal e a consolidação de eventuais circuitos anômalos gerados pela lesão ou pelo processo de regeneração, levando a cronificação da dor (OLIVEIRA, 2011).

O que caracteriza a dor crônica ou patológica é o progressivo desarranjo dos mecanismos de ativação, propagação, processamento e regulação do sistema nociceptivo, deflagrado por lesão direta do sistema nervoso (dor neuropática) ou pela progressiva sensibilização e alteração dos padrões de ativação do sistema. Devido à plasticidade neuronal, essas alterações tendem a se consolidar, tornando a dor independente da estimulação periférica e passando a ser sustentada pela atividade neuronal anormal no sistema nociceptivo. Essa é provavelmente uma das razões que explicam a eficácia de medicamentos anticonvulsivantes, antidepressivos tricíclicos e bloqueadores de captação no tratamento da dor crônica, especialmente a neuropática (OLIVEIRA, 2011).

O trauma a estruturas nervosas durante a cirurgia, geralmente, resulta em dor persistente além do habitual, conhecida como neuralgia pós-cirúrgica que, na maioria das vezes, apresenta origem traumática e, numa minoria dos casos, deve-se a fibroses cicatriciais ou compressões (BRAUN FILHO; BRAUN; PRADO, 2006). Algumas estruturas nervosas teriam maior predisposição ao desenvolvimento de neuralgia pós-cirúrgica que são em ordem de frequência: 1) plexo braquial; 2) nervo cutâneo infrapatelar do safeno; 3) íleo-inguinal, íleo-hipogástrico; genitofemoral e femoral; 4) acessório; 5) longo nervo torácico (MACRAE, 2001).

Tabela 3 - Fatores predisponentes para dor pós-operatória persistente

| Fatores pré-operatórios: |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Presença de dor pré-operatória • Reoperação • Vulnerabilidade psicológica • Lesão relacionada ao trabalho |
| Fatores cirúrgicos: |
| <ul style="list-style-type: none"> • Tipo de procedimento cirúrgico • Cirurgia com risco de lesão nervosa (falta de identificação do nervo, transecção nervosa, técnicas de reparo de nervos etc.) |
| Fatores pós-operatórios: |
| <ul style="list-style-type: none"> • Intensidade da dor pós-operatória • Radioterapia e/ou quimioterapia • Vulnerabilidade psicológica |

Fonte: Alves, 2007

Sem dúvida alguma, o tratamento agressivo da dor aguda pós-operatória é o fator mais importante, se não por razões humanísticas, mas principalmente por diminuir a incidência de dor crônica. O uso de analgesia multimodal, com a utilização de várias associações medicamentosas, parece ser o fator isolado mais importante na prevenção da dor crônica (ALVES, 2007).

À luz do que é conhecido, é difícil dizer que é possível evitar a dor crônica desenvolvida após os episódios de dor aguda, como na cirurgia. A identificação dos fatores de risco e dos fatores predisponentes para o aparecimento da dor crônica tem contribuído para sua diminuição. Sem o conhecimento completo do mecanismo de desenvolvimento da dor crônica, fica difícil estabelecer estratégias de tratamento ou, melhor ainda, de prevenção de seu aparecimento (ALVES, 2007).

Mas razões humanísticas e, principalmente, razões psicológicas devem fazer com que todos nós, envolvidos na medicina perioperatória, sejamos sensibilizados da importância de se prevenir e, mais ainda, de se tratar agressivamente a dor pós-operatória. Estudos, neste campo, devem incluir a avaliação da intensidade da dor pré-operatória como fator para se correlacionar com a probabilidade de desenvolvimento de dor crônica, assim como os fatores de risco psicológicos e fisiológicos. A extensão e localização da incisão cirúrgica, assim como o cuidado com nervos e estruturas musculares, devem ser melhor avaliados e correlacionados. A avaliação sistemática da intensidade da dor pós-operatória, através de escalas de avaliação de dor (ver subitem 8.2), assim como a avaliação da atividade funcional dos pacientes, sinais físicos e sua satisfação, especialmente com retorno às suas atividades habituais, devem fazer parte do atendimento global do paciente (ALVES, 2007).

Identificar os pacientes de alto risco de desenvolvimento de dor crônica, focando as nossas atividades na sua prevenção, pode em muito beneficiá-los. A determinação e a adoção de técnicas cirúrgicas que minimizem a incidência de dor crônica pós-operatória são mandatárias (ALVES, 2007).

Recente avaliação, analisando a literatura existente, utilizando critérios de medicina baseada em evidências, concluiu que:

1º O uso de técnicas utilizando analgesia controlada pelo paciente (ACP), via intravenosa, propicia melhores resultados, quando comparada com opioides, via parenteral, administrada por enfermeiras;

- 2° O uso de técnicas analgésicas periféricas contínuas oferece melhores resultados aos pacientes;
- 3° Os uso de analgesia multimodal melhora o controle da dor pós-operatória e reduz os efeitos colaterais relacionados à analgesia;
- 4° Os problemas relacionados com a tecnologia limitam a segurança e a eficácia das técnicas de ACP (analgesia controlada pelo paciente), tanto via peridural como endovenosa;
- 5° Terapias emergentes e novas oferecem mais vantagens sobre as opções analgésicas existentes no tratamento da dor pós-operatória;
- 6° A criação e disseminação dos serviços de dor aguda, assim como utilização de guias de rotina, melhoraram o controle da dor pós-operatória;
- 7° Dor pós-operatória não controlada aumenta a possibilidade de dor crônica;
- 8° O uso de analgesia peridural pós-operatória contínua leva a melhores resultados para o paciente, quando comparado com opioides por via parenteral em pacientes com doenças cardiovascular e pulmonar preexistentes;
- 9° A utilização de métodos analgésicos com opioides resulta em retorno mais precoce da função intestinal após grandes cirurgias abdominais;
- 10° Dor pós-operatória pode ser efetivamente controlada em pacientes com tolerância aos opioides (RATHMELL, et al, 2006).

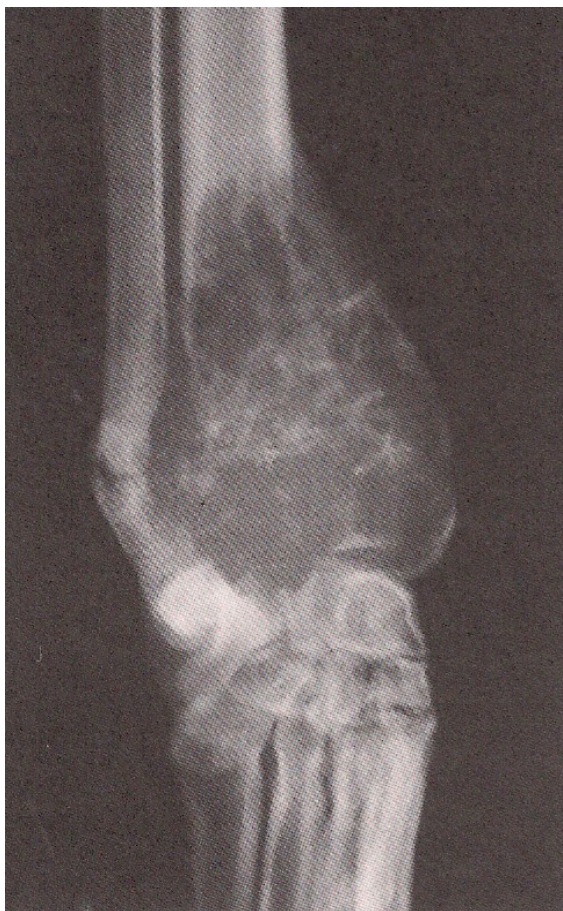
5.4 Dor nociocéptica

Resulta da estimulação, direta ou inflamatória, de vias aferentes viscerais ou somáticas. Normalmente é bem correlacionada com lesão tecidual, e é tratável inicialmente com uma infinidade de opções, incluindo cirurgia e analgésicos opioides (LOONEY, 2010).

Dor somática aparece a partir da lesão da pele ou tecidos mais profundos e é usualmente localizada (INCA, 2001). Pode ser causada pela invasão de neoplasias nos ossos, músculo e pele. É descrita como contínua, bem localizada e piora com o movimento. Esse tipo de dor é comumente associado à neoplasia e metástase óssea, fraturas patológicas (como na figura 8), dor pós-operatória e síndromes pós-quimioterapia e pós-radioterapia. Os nociocéptores aferentes estão em grande número no periosteio, sendo a medula óssea e a porção cortical do osso menos sensíveis a dor. Portanto os principais mecanismos que contribuem para a dor óssea é a distensão do

periósteo pela expansão tumoral, microfraturas locais e liberação de substâncias algôgenicas pela medula óssea. Na doença metastática, a atividade osteoclástica é a principal responsável pela dor óssea. Opioides, anti-inflamatórios não esteroidais e bifosfonados são frequentemente utilizados como tratamento, promovendo adequada analgesia basal (YAZBEK, MARTINS, 2011).

Figura 8 - Radiografia de osteossarcoma, com destruição da porção distal do rádio e fratura patológica da ulna



Fonte: Morris; Dobson, 2007

A dor visceral se origina em vísceras abdominais e/ou torácicas. É pouco localizada e descrita como sensação de ser profunda e de pressão (INCA, 2001). Em vísceras ocas a dor está relacionada à torção, tração, contração, obstrução, isquemia e irritação da mucosa, usualmente é mal localizada e associada à náusea e vômito. Em vísceras sólidas, a dor ocorre por estiramento, distensão da cápsula e necrose de tumor (YAZBEK, MARTINS, 2011). Algumas vezes é “referida” e sentida em uma parte do

corpo distante do local de estimulação nociocéptica. A dor visceral é frequentemente associada com outros sintomas, como náusea e vômitos (INCA, 2001). A dor visceral pode ser tratada com opióides, AINE, fármacos adjuvantes, técnicas de bloqueio de plexos viscerais e infusão de fármacos anestésicos e analgésicos via peridural (YAZBEK, MARTINS, 2011).

5.5 Dor neuropática

Um tipo diferente de dor crônica, chamada “dor neuropática” tem sido diagnosticada com crescente frequência em medicina humana e veterinária. Embora possa ter um componente inflamatório e possa começar a partir de dor óssea ou de tecido mole, a dor neuropática tem algumas características discretas que a tornam diferente patofisiologicamente de outros tipos de dor (GRUBB, 2010).

Pelo menos em seres humanos, e talvez em animais, a dor neuropática causa um comprometimento muito maior na qualidade de vida do paciente do que é causada por outras síndromes de dor. E, infelizmente, este tipo de dor é geralmente muito difícil de diagnosticar com precisão e ainda mais difícil de tratar de forma eficaz. No entanto, a diferenciação da dor neuropática dos processos patológicos que se desenvolvem no sistema nervoso (outras síndromes de dor crônica) é que estes últimos são devidos à plasticidade e mudanças no sistema nervoso, enquanto a dor neuropática envolve uma verdadeira injúria ao sistema nervoso (GRUBB, 2010). A IASP (2011) define a dor neuropática como a dor iniciada ou causada por uma lesão primária ou disfunção no sistema nervoso, e é a existência de uma lesão primária no sistema nervoso que diferencia a dor neuropática de outros tipos de dor.

Existem diferentes tipos de dor neuropática:

- Deafferentação: É um tipo de dor neuropática como, por exemplo, dor fantasma, (injúria do plexo braquial ou lombo sacral);
- Dor central: ocorre por dano direto ao SNC;
- Dor simpática mantida: É diagnosticada na presença de dor neuropática, quando existe associação com disfunções autonômicas, como edema local, alterações na sudorese e temperatura, mudanças tróficas (perda de cabelo, crescimento anormal de unhas, afinamento dos tecidos). Pensa-se que é sustentada por atividade eferente, no SN simpático (INCA, 2001).

Lesões instaladas no SNP induzem profundos transtornos estruturais e funcionais nas vias aferentes periféricas, nos tratos de projeção e núcleos sensitivos localizados no SNC. Modificações bioquímicas nos tecidos (bradicinina, histamina, serotonina, sP, prostaglandinas, citocinas, fatores tróficos), anormalidades neuroplásticas e neurofisiológicas instaladas nos nociceptores (canais iônicos, geração anormal potenciais de receptor) e nos aferentes primários (instalação de focos de atividade ectópica ao longo dos axônios, anormalidades neurovegetativas simpáticas, alterações funcionais e estruturais nos gânglios das raízes sensitivas, brotamento neuronal) são, entre outras, relacionadas à ocorrência da dor neuropática periférica. (MARQUEZ, 2006).

As neuropatias periféricas geram também anormalidades funcionais e estruturais nas sinapses entre os neurônios periféricos e os segundos neurônios sensitivos localizados na medula espinal. Estes são decorrentes de fenômenos de neurotoxicidade e são relacionados à produção e liberação intensa de glutamato que, atuando nos receptores NMDA do corno posterior da substância cinzenta da medula espinal, ocasionam influxo de cálcio para o interior da célula e amplificação do sinal sensitivo, fenômeno conhecido como “Wind up”. Ocorrem também aumento dos potenciais excitatórios e diminuição dos mecanismos inibitórios da nocicepção, que comprometem a barreira de transmissão das descargas anormais e causam outros fenômenos de neuroplasticidade nas várias lâminas da substância cinzenta do corno posterior da medula espinal que originam fluxo de mensagens anormais para o encéfalo que, por sua vez, resultam em manifestações neuroplásticas no tronco encefálico e em rupturas subcorticais e corticais (MARQUEZ, 2006).

Apesar de se estar apenas começando a perceber a extensão da dor neuropática em medicina veterinária e ainda não se ter encontrado todas as possíveis etiologias da desta, a lista de etiologias da medicina humana (infecções, trauma, alterações metabólicas, quimioterapia, cirurgia, radiação, neurotoxinas compressão do nervo, e infiltração do tumor) certamente se aplica a medicina veterinária (GRUBB, 2010).

Mesmo que uma fonte de dor seja identificada como tecido ósseo ou mole, a dor neuropática não deve ser descartada como um componente da síndrome de dor geral no paciente, porque lesões dos tecidos moles e ósseos muitas vezes causam impacto direto no sistema nervoso ou outros danos. A presença de dor neuropática, como parte da síndrome da dor pode ser um diagnóstico por exclusão e, muitas vezes ocorre quando o paciente não responde, ou responde mal, à terapia analgésica padrão (GRUBB, 2010).

As anormalidades funcionais e neuroplásticas que ocorrem nos tecidos, no SNP e no SNC justificam a variedade das expressões clínicas e a dificuldade para o tratamento da dor neuropática. A avaliação clínica é mais importante que os exames complementares para seu diagnóstico (MARQUEZ, 2006).

O diagnóstico da dor como neuropática é importante porque o tratamento é geralmente diferente de outros tipos de dor crônica. A presença de dor quando o paciente tem uma lesão conhecida no sistema nervoso fornece evidência de que a dor é neuropática ou tem um componente neuropático. No entanto, uma lesão diagnosticável nem sempre está presente, e o diagnóstico real e concreto da dor neuropática é por vezes nunca feito. A natureza ambígua da doença levou especialistas em dor em humanos a elaborar uma lista de critérios a serem usados na tentativa de confirmar ou descartar a dor neuropática (ver tabela 4), que usa os termos "definitivo", "provável", e "possível" para descrever a presença ou ausência de dor neuropática (GEBER; BAUMGÄRTNER; SCHWAB, 2009; TREEDE et al, 2008; GRUBB, 2010).

Tabela 4 - Lista de pontos utilizada na medicina humana para afirmar ou excluir o diagnóstico de dor crônica

Um diagnóstico de dor neuropática crônica requer a presença de 5 ou mais dos seguintes oito critérios:

1. História compatível com lesão do nervo

2. Dor dentro, mas não necessariamente confinadas a uma área de déficit sensorial

3. Dor na ausência de dano tecidual em curso

4. Caráter da dor: queima, pulsando, tiro, ou punhalada

5. Dor paroxística ou espontânea

6. Disestesia associada

7. Alodinia, hiperalgesia secundária, ou hiperpatia

8. Associadas características autonômicas

Fonte: adaptado de Geber; Baumgartner; Schwab, 2009; Treede, et al, 2008

Em muitos casos, a presença de dor neuropática é meramente presumida com base no histórico da doença e em comportamentos específicos de dor. O diagnóstico é muitas vezes por exclusão. Em humanos, a dor neuropática não parece ocorrer comumente como outros tipos de dor crônica. No entanto, a grande preocupação é que ela parece ser mais grave e, pacientes com dor neuropática relataram dor mais intensa e

de mais longa duração, menos alívio com o uso de analgésicos e um maior comprometimento da qualidade de vida (HAANPÄÄ et al, 2009).

Esse tipo de dor é descrita por humanos como em queimação, formigamento, caracterizando-se pela presença de déficit sensitivo (hiperalgesia e alodinia), motor e autonômico da área comprometida (YAZBEK; MARTINS, 2011). Naturalmente, não se sabe se os animais de companhia experimentam essas sensações de dor, mas o comportamento estranho, muitas vezes associado com supostas causas de dor neuropática leva a acreditar que essas sensações são prováveis de ocorrer em animais (HAANPÄÄ et al, 2009; GRUBB, 2010). A lambadura excessiva, automutilação e presença de alodinia e hiperalgesia no local da lesão podem ser consideradas manifestações clínicas sugestivas de dor neuropática em animais (YAZBEK; MARTINS, 2011).

O tratamento da dor neuropática deve basear-se no modelo da assistência biopsicossocial e contemplar ações multi e interdisciplinares. O tratamento pode envolver o uso de fármacos, bloqueios nervosos, métodos de medicina física e procedimentos psicoterápicos, neuroanestésicos ou neurocirúrgicos funcionais (MARQUEZ, 2006).

A eficácia dos opioides no tratamento da dor neuropática é controversa, já que há a hipótese de que ocorra a redução de receptores opioides a nível espinhal. Esse tipo de dor é pouco responsivo a AINE e opioides, necessitando outros fármacos como antidepressivos tricíclicos (amitriptilina, nortriptilina) e anticonvulsivantes (carbamazepina, gabapentina) para controle adequado. Corticosteroides podem ser indicados em casos de dor neuropática causada por compressão tumoral (YAZBEK; MARTINS, 2011).

6 FISIOPATOLOGIA DA DOR

A dor é uma experiência sensorial frequentemente, porém nem sempre, associada a dano em tecidos ou nervos, e por si só é descrita em termos de estímulos nocivos. Isso significa que ela é um estímulo prejudicial ou potencialmente prejudicial aos tecidos (CORDEIRO; COELI, 2000). A dor fisiológica, gerada como consequência de uma lesão, tem caráter agudo e normalmente é transitória, tendendo a desaparecer com a resolução da lesão. Tem importante papel na defesa e preservação (OLIVEIRA, 2011).

O componente fisiológico da dor é chamado nocicepção, que consiste dos processos de transdução, transmissão e modulação de sinais neurais gerados em resposta a um estímulo nocivo externo. De forma simplificada, pode ser considerado como uma cadeia de três- neurônios, com o neurônio de primeira ordem originado na periferia e projetando-se para a medula espinhal, o neurônio de segunda ordem ascende pela medula espinhal e o neurônio de terceira ordem projeta-se para o córtex cerebral (KLAUMANN; WOUK; SILLAS, 2008).

Os dois sistemas de modulação nociocéptica mais importantes são mediados por receptores NMDA e opioides, distribuídos por toda extensão do sistema nervoso central (KLAUMANN; WOUK; SILLAS, 2008).

Segundo Pisera (2005) o primeiro processo da nociocéption é a decodificação de sensações mecânica, térmica e química em impulsos elétricos por terminais nervosos especializados denominados nociocéptores. Os nociocéptores são terminações nervosas livres dos neurônios de primeira ordem, cuja função é preservar a homeostasia tecidual, assinalando uma injúria potencial ou real. Nociocéptores são estruturas responsáveis pela sensação inicial periférica do fenômeno doloroso. Fenômenos apreendidos pelos nociocéptores são traduzidos como atividade elétrica e levados às terminações nervosas periféricas (CORDEIRO; COELI, 2000).

O estímulo mínimo necessário para induzir a formação de um sinal elétrico transmissível (potencial de ação) a partir de um receptor sensorial periférico é considerado seu limiar. Os receptores sensoriais localizados nas fibras A β , A δ e C demonstram alto grau de sobreposição sensorial, o que ocasiona uma série contínua de sensações. Uma vez atingido o limiar de um receptor, estímulos mais fortes induzem a formação de mais potenciais de ação e, quanto mais longa a duração dos estímulos supralimiais, mais longa a série de sinais elétricos produzidos (MUIR III, 2009).

Existem terminações nervosas ou receptores especializados de baixo limiar e alta sensibilidade (receptores de Meissner, de Merkel, de Pacini e de Ruffini) localizados na pele, nos músculos e nas articulações, que respondem a estimulação mecânica inócua. Eles estão relacionados primariamente com o toque, a vibração, o movimento e a propriocepção. A informação referente ao tato, vibração e pressão, transduzida por estes receptores nervosos é carregada ao SNC pelas fibras A β , normalmente responsáveis pela transdução de informações sensoriais inócuas, na ausência de dano tecidual (MUIR III, 2009).

As fibras A δ são responsáveis pela primeira fase da dor, rápida e forte, do tipo picada ou ferroadada e são sensíveis a estímulos mecânicos intensos. As fibras C produzem uma segunda fase de dor mais difusa, que persiste mesmo após cessar o estímulo doloroso e formam, na periferia, receptores de alto limiar para estímulos térmicos e/ou mecânicos. As fibras aferentes nociceptivas terminam no corno dorsal da medula, onde a informação dolorosa caminha através das colunas ascendentes, nos feixes espinotalâmico lateral, paleoespinotalâmico e reticular, até o tálamo (MUIR III, 2009).

A transmissão nas fibras aferentes de primeira ordem ocorre via despolarização, com canais de sódio e cálcio desempenhando um papel crucial (RAPHAEL et al, 2010). Essas fibras formam conexões diretas ou indiretas com uma das três populações de neurônios do corno dorsal da medula: 1) interneurônios, subdivididos em excitatórios e inibitórios; 2) neurônios proprioespinhais que se estendem por múltiplos segmentos espinhais e estão envolvidos com a atividade reflexa; 3) neurônios de projeção (WDR) que participam na transmissão rostral através da medula espinhal até centros supraespinhais como o mesencéfalo e córtex.

Interneurônios opioidérgicos expressam encefalinas e dinorfina, peptídeos que inibem pré-sinápticamente a liberação de Glu, sP e o peptídeo relacionado com o gene da calcitonina, a partir de aferentes nociceptivos primários interagindo com receptores μ (OP3), δ (OP2) e κ (OP1) (PISERA, 2005; KLAUMANN, WOUK, SILLAS, 2008). Atualmente não existe dúvida que os receptores opioides medulares espinhais participam seletivamente, impedindo a progressão do estímulo doloroso, impedindo a liberação da substância P, diminuindo a área de ação dos receptores cutâneos estimulados pelas fibras A δ e C, inibindo a resposta ao estímulo da fibra C mais do que na fibra A δ , reduzindo o nível de elevação do potencial pós-sináptico, que é resultado

da estimulação da fibra C, e assim bloqueiam a resposta no corno dorsal, fazendo com que, por exemplo, se previna a dor pós-operatória (CORDEIRO; COELI, 2000).

Em indivíduos idosos os neurônios nociceptivos exibem hiperexcitabilidade, sugerindo que o sistema nociceptivo do corno dorsal da medula espinhal torna-se sensibilizado com o avanço da idade. Sua excitabilidade não pode ser aumentada pelo processo inflamatório. Os impulsos nociceptivos mediados pelas fibras A e C são processados numa mesma área no córtex cerebral, porém em diferentes janelas de tempo. O córtex superior, através do córtex pré-frontal, é responsável pela interpretação cognitiva da dor, e do córtex parietal, responsável pela interpretação afetivo-emocional da dor (CORDEIRO; COELI, 2000; KLAUMANN; WOUK; SILLAS, 2008).

A modulação dos estímulos aferentes primários ocorre através da excitação pela da estimulação de receptores pós-sinápticos, tais como NMDA, AMPA, sP e da liberação de serotonina descendente e da inibição, através da estimulação de neurônios gabaérgicos, liberação de encefalina (receptores opioides), e vias descendentes (noradrenérgicos ou serotoninérgicos) (RAPHAEL, et al, 2010). Acredita-se que o glutamato e o aspartato constituam os principais mediadores excitatórios envolvidos na transmissão e processamento no sistema talamocortical. Os aminoácidos inibitórios (GABA e glicina), as monoaminas (norepinefrina, serotonina e dopamina), a acetilcolina e a histamina também estão relacionados com a excitabilidade talamocortical. É interessante destacar que o córtex cerebral expressa COX-2, sugerindo um provável papel das prostaglandinas na modulação da informação nociceptiva nesta estrutura. Também foi demonstrada a expressão de citocinas no córtex cerebral (PISERA, 2005; KLAUMANN; WOUK; SILLAS, 2008).

É importante observar que a velocidade de condução da informação dolorosa tanto na periferia quanto na medula espinhal é mais lenta que a transmissão da informação tátil. Entretanto o processamento cerebral da dor é substancialmente mais rápido do que o processamento da informação tátil, compensando a condução lenta da periferia e da medula espinhal. A consequência é um curto período de latência estímulo-resposta, gerando resposta comportamental protetora imediata (KLAUMANN; WOUK; SILLAS, 2008).

As células da glia (microfília e astrócitos) são cruciais para a regulação sináptica do glutamato, a iniciação e manutenção da ativação neuronal.

As vias ascendentes são os neurônios espinotalâmicos e parabraquiais. Os neurônios espinotalâmicos conectam o corno dorsal através do tálamo ao córtex. Estes

dão intensidade e localização topográfica de estímulos. Os neurônios parabraquiais conectam o hipotálamo e estruturas amígdala, dando origem ao componente afetivo da dor. Surgem dentro da substância cinzenta periaquedutal (região anatômica mais importante para o sistema de analgesia endógeno) e rostroventromedula, e ligam de volta para o corno dorsal (RAPHAEL et al, 2010).

As vias descendentes noradrenérgicas são inibitórias, enquanto a serotonina pode ser inibitória ou excitatória (via receptores aferentes primários 5HT3) (RAPHAEL et al, 2010).

O bloqueio é produzido pela estimulação de vias descendentes que inibem os neurônios nociceptivos na medula espinhal, através de conexões excitatórias com neurônios serotoninérgicos e neurônios noradrenérgicos, que por sua vez descem até o corno dorsal da medula onde realizam conexões inibitórias. Essas projeções descendentes originadas no tronco encefálico podem inibir a descarga de neurônios nociceptivos de projeção, atuando diretamente sobre eles, por inibição de interneurônios excitatórios ou por estimulação de interneurônios inibitórios. Além disso, estabelecem sinapse com terminais de aferentes primários reduzindo a liberação de glutamato, aspartato e peptídeo relacionado com o gene da calcitonina. Além de sua ação medular, os peptídeos opioides participam da ativação dos sistemas de inibição descendentes. A substância cinzenta periaquedutal contém uma grande quantidade de receptores μ . Os peptídeos opioides inibem a descarga dos neurônios gabaérgicos inibitórios, ativando as vias descendentes (PISERA, 2005; KLAUMANN; WOUK; SILLAS, 2008).

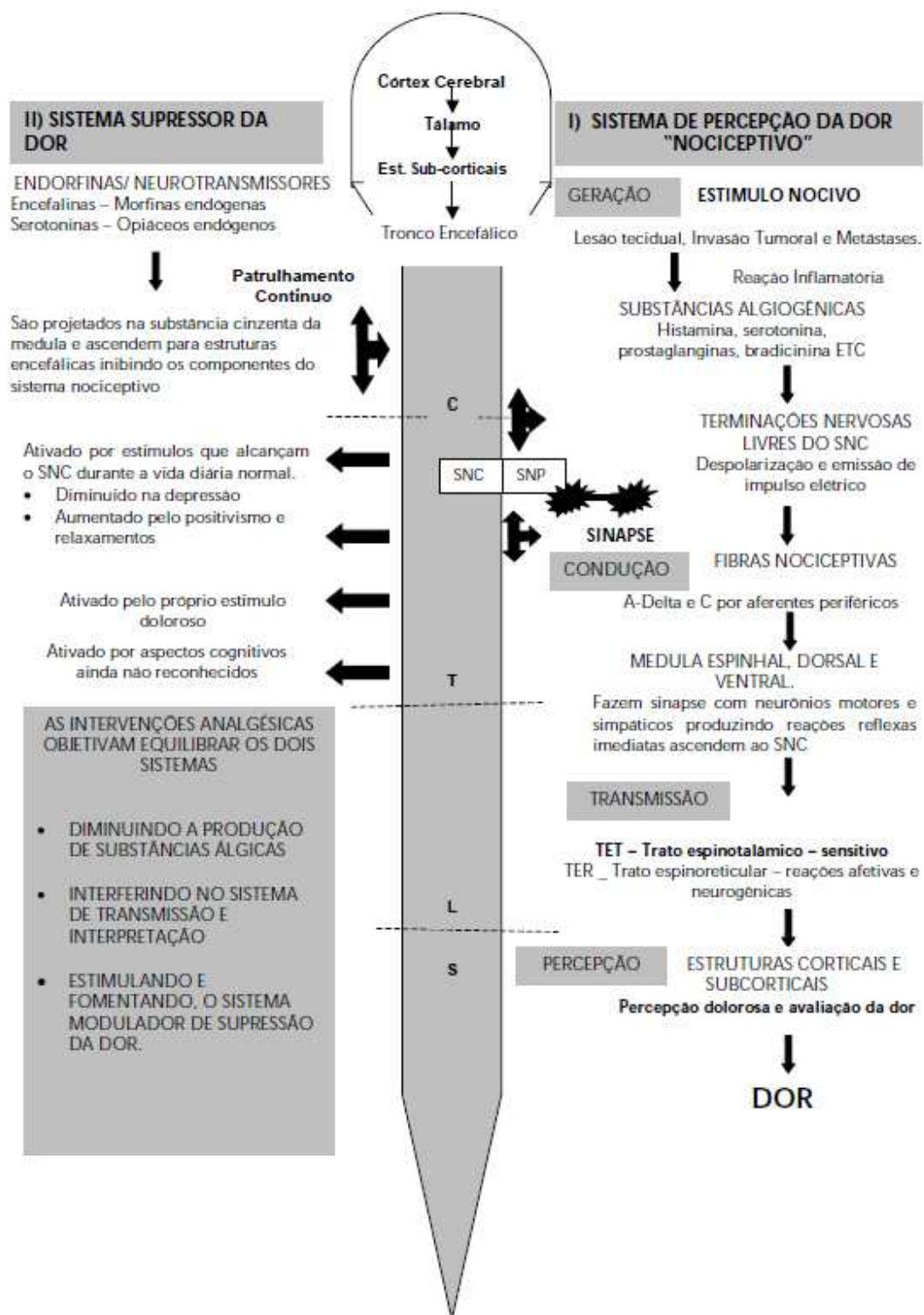
6.1 Dor patológica

A dor aguda tipicamente surge do trauma de tecidos moles ou inflamação e está relacionada com um processo adaptativo biológico para facilitar o reparo tecidual e cicatricial. Porém, na maioria das vezes o estímulo nocivo não é transitório e pode estar associado com inflamação e injúria nervosa significativa. Sob tais circunstâncias, alterações dinâmicas no processamento da informação nociva são evidentes nos sistemas nervoso periférico e central (GAYNOR, MUIR III, 2009; KLAUMANN, WOUK, SILLAS, 2008). Dessa forma ela perde a característica de sinal de alarme defesa, deixando de exercer seu papel fisiológico e passando a ter um comportamento patológico (OLIVEIRA, 2011). Envolve desconforto e sensibilidade anormal na

sintomatologia clínica do paciente. A dor patológica pode surgir de diferentes tecidos e pode ser classificada como dor inflamatória ou neuropática. (GAYNOR, MUIR III, 2009; KLAUMANN, WOUK, SILLAS, 2008). Em geral decorre de lesão direta do sistema nervoso (dor neuropática) ou como consequência de processo lesivo continuado (OLIVEIRA, 2011).

O sistema nociceptivo é capaz de sofrer alterações nos mecanismos de percepção e condução dos impulsos, denominados neuroplasticidade. A neuroplasticidade é um fenômeno que acontece periféricamente pela redução do limiar de ativação dos nociceptores; bem como centralmente, pela responsividade aumentada da medula espinhal aos estímulos sensoriais, podendo aumentar a magnitude da percepção da dor e contribuir para o desenvolvimento de síndromes dolorosas crônicas. Ela implica que o sistema nervoso pode ser moldado de acordo com processos ambientais (externos) ou biológicos (internos) responsáveis pelas sensações dolorosas. A hipersensibilidade é a principal característica da dor patológica, resultante do processo de neuroplasticidade. Deve-se ter em mente esta propriedade do sistema nervoso ao avaliar a severidade da dor ou desenvolver protocolos de tratamento. A figura 9 mostra os sistemas nociceptivos e sistemas supressores da dor (MUIR III, 2009; KLAUMANN, WOUK, SILLAS, 2008).

Figura 9 - Sistema nociceptivo e sistemas supressores da dor



Fonte: INCA, 2001

6.1.1 Dor patológica inflamatória

Cada estímulo está associado com um grau de inflamação que inicia uma cascata de sensibilização. Células lesadas e fibras aferentes primárias liberam mediadores químicos, incluindo substância P, neurocinina A e peptídeo relacionado com o gene da calcitonina, que têm efeitos diretos sobre a excitabilidade de fibras sensoriais e simpáticas. Além disso, estes mediadores provocam vasodilatação, com extravasamento de proteínas plasmáticas e o recrutamento de células inflamatórias. Mastócitos, macrófagos, linfócitos e plaquetas contribuem para a formação de um ambiente complexo, composto por mediadores inflamatórios, como íons hidrogênio, norepinefrina, bradicinina, histamina, íons potássio, citocinas, serotonina, fator de crescimento neural, óxido nítrico e produtos das vias da ciclo-oxigenase e lipo-oxigenase do metabolismo do ácido araquidônico. Parece que estas moléculas agem sinergicamente, gerando o que se chama “sopa sensibilizadora” que efetivamente desencadeia a resposta para ativação das fibras A δ e C (MUIR III, 2009; KLAUMANN; WOUK; SILLAS, 2008).

Os potenciais sinápticos podem durar mais de 20 segundos e resultam na soma de potenciais de baixa frequência repetidos em nociceptores estimulados, gerando uma despolarização progressiva e de longa duração nos neurônios do corno dorsal. Somente alguns segundos de estímulo de fibras C são capazes de gerar vários minutos de despolarização pós-sináptica. Também se observa um tipo de potenciação em curto prazo em neurônios espinhais após estimulação de fibras C. Este evento, chamado “Wind-up”, é mediado por receptores NMDA, que se ligam ao glutamato; e receptores da taquicinina, que se ligam à substância P e à neurocinina A. A ativação de receptores NMDA resulta em influxo de cálcio e ativação da proteína cinase C, que modifica estruturalmente o canal de NMDA, aumentando sua sensibilidade ao glutamato (KLAUMANN; WOUK; SILLAS, 2008).

As fibras A β que antes respondiam apenas às sensações inócuas são agora recrutadas gerando dor como resultado do processamento central alterado no corno dorsal da medula espinhal. Associada à hiperalgesia primária (no local da injúria) e secundária (nos tecidos ao redor da injúria) observa-se também alodinia (sensibilidade a estímulos inócuos). Tal condição é agora reconhecida como resultado de alterações dinâmicas na excitabilidade dos neurônios do corno dorsal (sensibilização central), que

modifica suas propriedades nos campos receptivos (KLAUMANN; WOUK; SILLAS, 2008).

Os neurônios aferentes sofrem também alterações fenotípicas importantes, em consequência da exposição à neurotrofinas como o fator de crescimento neural (NGF), liberado por células de Schwann, macrófagos, fibroblastos e queratinócitos, aumentando a expressão de substância P, glutamato, óxido nítrico e peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (PISERA, 2005).

6.1.2 Dor patológica visceral

As vísceras raramente são expostas a estímulos externos, mas são alvos para diversas doenças. A sensibilidade do tecido visceral a estímulos térmicos, químicos e mecânicos difere significativamente. As vísceras parecem mais sensíveis à distensão de órgãos cavitários de parede muscular, sem dano tecidual, isquemia, e inflamação (KLAUMANN; WOUK; SILLAS, 2008).

Os mecanorreceptores existentes na musculatura lisa das vísceras ocas são do tipo A δ e C, e respondem a estímulos mecânicos leves, tensão aplicada ao peritônio, contração e distensão da musculatura lisa. O trato gastrintestinal possui receptores químicos e mecânicos de adaptação lenta e rápida, que são classificados em receptores de alto limiar para estímulos mecânicos leves, e de baixo limiar para estímulos mecânicos que respondem a estímulos agressivos e não agressivos. O primeiro grupo é encontrado no esôfago, sistema biliar, intestino delgado e cólon e o segundo, apenas, no esôfago e cólon (KLAUMANN; WOUK; SILLAS, 2008).

A dor visceral é profunda, mal localizada e frequentemente relacionada a um ponto cutâneo. O mecanismo da dor referida não está totalmente esclarecido, mas pode ser relacionado a um ponto de convergência de impulso sensorial cutâneo e visceral em células do trato espinotalâmico na medula espinhal (KLAUMANN, WOUK, SILLAS, 2008).

6.1.3 Dor patológica neuropática

A lesão de nervos periféricos induz descargas rápidas e intensas por períodos prolongados, na ausência de estímulos. Estes estímulos parecem produzir a ativação de receptores NMDA, originando o fenômeno de “Wind-up” nos neurônios do corno

dorsal da medula. A indução de processos inflamatórios faz com que certos mecanismos desencadeantes da dor neurogênica sejam comuns ao da dor nociceptiva. As extremidades do nervo lesionado “aderem-se” logo após o trauma, podendo formar uma estrutura de crescimento irregular denominada neuroma, que pode dar origem a descargas espontâneas e hipersensibilidade a estímulos mecânicos. São produzidos padrões anormais de comunicação interneuronal na periferia, nas quais um neurônio modifica a atividade de neurônios adjacentes. Logo após a lesão, as fibras simpáticas (que normalmente não afetam a sinalização dos terminais sensoriais) respondem a estímulos, tanto na periferia como nos gânglios da raiz dorsal, a agonistas α (norepinefrina), em particular os neurônios A β (KLAUMANN; WOUK; SILLAS, 2008).

Os neurônios aferentes lesados também sofrem alterações fenotípicas, observando-se maior expressão de peptídeos pró-nociceptivos, como a colecistoquinina em consequência das alterações fenotípicas que acontecem durante a neuropatia periférica, os aferentes mielinizados sintetizam e liberam sP que ligam-se a receptores NK-1. O resultado é a expressão de neurônios nociceptivos espinhais que respondem de forma exagerada a estímulos inócuos. Uma sequela importante da injúria nervosa e outras doenças do sistema nervoso como ataques virais é a apoptose de neurônios na periferia e no SNC, que parece induzir sensibilização e perda do sistema inibitório, causando um processo irreversível (KLAUMANN; WOUK; SILLAS, 2008).

7 ETIOLOGIA DA DOR NO CÂNCER

A dor no câncer pode ter diversas etiologias:

- Envolvimento tumoral direto. Em mais de 60% dos pacientes, a invasão tumoral é a causa mais comum de dor. Geralmente decorre de metástases, invasão tumoral óssea, quando ocorre mais precocemente, compressão ou infiltração nervosa ou envolvimento extenso de vísceras ou outros tecidos moles (DUQUE; VALADÃO, 2008; CORDEIRO; COELI, 2000). A dor também pode ser devido à obstrução de uma via de drenagem ou uma víscera oca, como nos tumores de alças intestinais (CORDEIRO; COELI, 2000);
- Associada ao tratamento. Ocasionalmente por procedimentos diagnósticos ou terapêuticos, como a dor fantasma decorrente da amputação de um membro (DUQUE; VALADÃO, 2008). É uma dor previsível e muitas vezes evitável. Pode ser decorrente de mucosites, infecções, dor abdominal por vômitos incoercíveis, dor neuropática ou de deafferentação (CORDEIRO; COELI, 2000);
- Dor devido tanto ao tumor quanto ao tratamento. Aparece na maioria das vezes, pois é muito difícil tratar um tumor de forma tão específica que não haja manifestações colaterais do tratamento (CORDEIRO; COELI, 2000);
- Dor incidental, não associada com o processo tumoral, ocasionado por outras doenças que ocasionem dor, concomitantes ao processo oncológico (DUQUE; VALADÃO, 2008; CORDEIRO; COELI, 2000).

Segundo o INCA (2001), em pacientes humanos a causa mais comum de dor é o próprio câncer (através de invasão óssea tumoral, invasão tumoral visceral, invasão tumoral do sistema nervoso periférico, extensão direta às partes moles, aumento da pressão intracraniana), que responde por 46% a 92%. A dor relacionada ao câncer (espasmo muscular, linfedema, escaras de decúbito, constipação intestinal, entre outras) responde por 12% a 29%. A dor associada ao tratamento antitumoral, como a pós-operatória, pós-quimioterapia e pós-radioterapia, afeta entre 5% a 20% dos pacientes. Desordens concomitantes, como osteoartrite e espondiloartrose afetam de 8% a 22% dos pacientes. Muitos pacientes com câncer avançado sofrem de mais de um tipo de dor e o tratamento adequado vai depender da identificação de sua origem. A dor pode ser completamente aliviada em 80% a 90% dos pacientes e um nível aceitável de alívio pode ser alcançado na maioria dos restantes.

8 TÉCNICAS PARA QUANTIFICAÇÃO E RECONHECIMENTO DA DOR

Uma área que tem revolucionado o cuidado paliativo é a avaliação cuidadosa das complexas e preocupantes queixas, histórias e sintomas de um paciente com câncer. Embora não inteiramente prática para pacientes veterinários, a obtenção do histórico não pode ser subestimada em termos de cronologia, características da dor, respostas a terapias, atividades diárias, apetite, hábitos de defecação e micção, sono, mobilidade e nível de ansiedade. Sistemas de escore de qualidade de vida têm tornado possível identificar a dor crônica e do câncer no pacientes veterinários, e esses sistemas são altamente defendidos como parte de questionários de cuidados paliativos (YAZBEK, 2005; TZANNES; HAMMOND; MURPHY, 2008).

Condições pré-existentes aumentam a complexidade em pacientes com câncer. Assim, o médico deve solucionar uma lista de problemas do paciente, que sempre inclui o tumor real, cirurgia e quimioterapia, mas também inclui "questões simples", tais como problemas de saúde em curso (LOONEY, 2010).

A avaliação e a medicação da dor no câncer necessitam da compreensão adequada do fenômeno fisiopatológico, além do perfeito conhecimento do desenvolvimento psicocomportamental do organismo em relação à doença que o atingiu (CORDEIRO; COELI, 2000).

Pacientes humanos com dor crônica frequentemente experimentam dramáticas alterações em seu estilo de vida, decorrentes do sofrimento persistente e da incapacidade provocada pelo quadro doloroso, dependência medicamentosa ou efeitos colaterais e complicações decorrentes da administração de analgésicos em busca de alívio. A persistência da dor restringe o convívio social e frequentemente associa-se à depressão. A dor crônica, seja devido a patologias não malignas ou ao câncer, produz alterações no funcionamento diário e nas percepções de bem-estar e satisfação, determinantes da qualidade de vida do indivíduo. Questões como restrição da atividade física, depressão e preocupação com a dor estão presentes em ambos os grupos, porém o paciente com câncer, com expectativa de vida limitada requer um manejo apropriado, que considere todas as questões envolvidas, passíveis de influenciar o tratamento. O progressivo grau de dependência física que acompanha o avanço da doença torna mais difícil lidar com a dor e influencia negativamente os aspectos psicológicos (BARROS, 2010).

O principal objetivo da prática médica não é a cura da enfermidade, mas a melhora funcional e alívio dos sintomas, limitando a progressão da doença e conseqüentemente melhorando a qualidade de vida. Nos casos crônicos, é particularmente importante a participação do paciente e a adesão ao tratamento proposto (BARROS, 2010).

Os métodos de pesquisa tradicionais baseados em morbidade e mortalidade - medidas biomédicas - mostraram-se insuficientes diante do crescimento das opções terapêuticas disponíveis. Passou a ser considerada importante a verificação das condições psicossociais da vida do paciente modificadas pela doença ou pelo tratamento, e sua influência nos resultados e na adesão às medidas terapêuticas. Sendo assim, atualmente considera-se a monitoração da qualidade de vida um recurso científico imprescindível para o acompanhamento da eficácia dos estudos clínicos em uma série de doenças crônicas. Os pacientes oncológicos foram os primeiros a receberem a atenção dos estudos sobre qualidade de vida e são, até hoje, o principal alvo da maioria das pesquisas sobre o assunto (BARROS, 2010).

Nos pacientes com dor crônica, a avaliação do resultado dos tratamentos deve ser feita por meio da mensuração do nível de dor ou das suas repercussões nas demais dimensões envolvidas por meio de escalas específicas para sintomas psicológicos ou físicos. A medida da qualidade de vida por meio de escalas apropriadas, pela sua abrangência de aspectos físicos, psicológicos e sociais, poderá ser um importante instrumento para auxiliar o médico a identificar as reais repercussões ocasionadas pela dor crônica no paciente e suas modificações com as intervenções terapêuticas (BARROS, 2010). Quando houver dúvida quanto a se o paciente está com dor, ou quão doloroso, um ensaio de terapia analgésica deve ser instituído (GAYNOR, 2008).

Modelos murinos de dor induzida por quimioterapia permitiram a investigação de neuropatias oncológicas, com especial interesse em taxóis e platinados, ou inoculação direta das células tumorais ao redor de nervos. Neuropatia induzida por quimioterapia têm ilustrado dano de natureza diversa e única, incluindo interrupção da agregação microtubular causada pelo taxol, acumulação em gânglios da raiz dorsal, e ativação de uma reação neuro-imune que pode explicar os efeitos colaterais dos taxóis (RAPHAEL, 2010).

8.1 Avaliação do paciente

A avaliação médica de um paciente com problemas de dor crônica complexa é demorada e, frequentemente, desgastante psicológica e fisicamente para o médico e para o paciente. Envolve um diagnóstico correto que permita o desenvolvimento de estratégias terapêuticas adequadas. Os objetivos principais são determinar o tipo de dor e evitar a fragmentação da atenção (LOESER, 2010).

É importante identificar o tipo de dor, se aguda ou crônica, e, se crônica, se é resultado do câncer ou de processo patológico benigno, já que as estratégias de tratamento com frequência são dramaticamente diferentes nos dois casos. Com a fragmentação da atenção, como frequentemente os pacientes que já passaram por diversas intervenções, podemos considerar que eles receberam atendimento integral coordenado e monitorado, passaram por exame físico completo, manejo coordenado da medicação, bem como a avaliação e tratamento psicológico necessário, quando na verdade nem sempre isto ocorreu de forma adequada (LOESER, 2010).

A obtenção de uma boa anamnese é a parte mais importante da avaliação do paciente com dor. Frequentemente ela fornece ao médico um panorama tão claro que o diagnóstico pode ser estabelecido, em grande parte, pela sintomatologia, mesmo antes de serem realizados exames físicos, neurológicos ou laboratoriais. Em outros casos, a anamnese pode não apenas ser decisiva, mas também limitar as possibilidades diagnósticas. E finalmente, a anamnese fornece ao clínico uma oportunidade sem igual de estabelecer empatia com o paciente (e com o proprietário), sendo amigável, compreensivo e cortês, mostrando-se interessado no problema, disposto a ajudar e centralizando sua atenção no paciente. A história deve ser registrada de forma clara, concisa, lógica e organizada. Durante a obtenção da história, o médico tem a oportunidade de estudar o paciente (e o proprietário), seus hábitos, atitudes, comportamento e reações (LOESER, 2010).

O exame físico de um paciente oncológico com dor inclui um exame físico geral, cuidadoso controle do local da cirurgia ou do tumor (com cautela à palpação profunda e evitando a manipulação agressiva de tecidos), verificar envolvimento dermatológico e possibilidade de dor referida, análise da marcha e movimentos, exame neurológico e musculoesquelético completo, avaliação do padrão respiratório e do comportamento geral. A dor mais aguda e grave deve ser avaliada, na adesão às regras de cuidados intensivos (volume de sangue do animal, hidratação, estado eletrolítico,

contagem de células brancas e vermelhas, urinálise, urocultura, radiografia de tórax e ultrassom abdominal) e, ocasionalmente, exames diagnósticos mais sofisticados, como termografia, análise da marcha, cintilografia, fluoroscopia, e teste de condução nervosa (LOONEY, 2010).

A melhor maneira para avaliação é construir uma base de dados mínima, contemplando as diferentes manifestações do paciente e levando em consideração os sinais fisiológicos, as mudanças de conduta, conhecer e avaliar a alteração que provoca a dor, antropomorfizar o quadro, levar em consideração a presença de resposta inflamatória, extensão do dano tecidual e determinar se a dor é ocasionada por uma afecção em progresso ou um quadro pós-cirúrgico (CORDEIRO; COELI, 2000).

8.2 Escalas de avaliação da dor

Com a finalidade de minimizar as diferenças entre observadores e tornar o processo de avaliação mais rigoroso possível, foram propostas diversas escalas para o reconhecimento da dor (PISERA, 2005).

As dificuldades para quantificação da dor estão relacionadas com o fato de que a dor ocupa uma posição especial nas sensações e sentidos corporais. Sua forma de apresentação será muito diferente entre um indivíduo e outro. A subjetividade do avaliador talvez seja o ponto mais crítico (PISERA, 2005).

As escalas multifatoriais são relacionadas a parâmetros subjetivos (como atitude, postura ou vocalização, por exemplo) e objetivos (frequência cardíaca, frequência respiratória ou dilatação da pupila, por exemplo), em que a somatória final das diferentes variáveis serve para determinar a intensidade da dor. Dentre as mais conhecidas estão as descritas por Conzemius et al. (1997), Hellyer e Gaynor (1998) - Colorado State University Veterinary Teaching Hospital Pain Score; Firth e Haldane (1999) - University of Merbourne Pain Scale (UMPS); e Holton et al. - Glasgow Scale (DUQUE; VALADÃO, 2008).

Não existe um procedimento padrão para avaliar a dor em animais ou para comparar um tipo de escala ou instrumento de mensuração com outro. A maioria das escalas tem sido utilizada para avaliar a dor aguda ou pós-operatória em cães e gatos, e todas dependem do reconhecimento ou da interpretação de algum comportamento doloroso (MICH; HELLYER, 2009; FLÔR; MARTINS, YAZBEK, 2011).

Existem diversas escalas para avaliar a dor e a qualidade de vida. Serão abordadas as mais relevantes para pacientes oncológicos em medicina veterinária.

8.2.1 Escalas Numérica Verbal, Visual Analógica, Numérica e Simples Descritiva

A Escala Numérica Verbal consiste em o proprietário ou cuidador sugerir um número de 0 a 10 para representar a intensidade da dor, sendo que zero significa ausência de dor e 10 a dor mais intensa possível (FLÔR; MARTINS, YAZBEK, 2011).

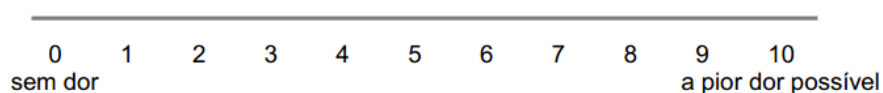
A Escala Visual Analógica (EVA) tipicamente consiste em uma linha de 10 cm de comprimento e seus extremos rotulados: nenhuma dor e pior dor possível (Figura 10). Os proprietários ou cuidadores são instruídos a marcar na linha uma indicação da gravidade da dor experimentada por seu animal. Os valores em milímetros ou centímetros representam a intensidade da dor percebida. Em seres humanos pelo menos um estudo demonstrou que um escore individual precisa mover mais de 13 mm ao longo de uma escala de 100 mm para uma mudança significativa de dor ser também clinicamente significativa. Em veterinária essa acuidade ainda não foi estabelecida, portanto deve-se avaliar a variação na escala juntamente com mudanças no paciente como um todo (FLÔR; MARTINS, YAZBEK, 2011). A Escala Numérica (EN) segue o mesmo princípio, porém a linha traçada já possui números, que em geral vão de 0 a 10, como na figura 11 (DUQUE; VALADÃO, 2008).

Figura 10 - Representação da Escala Visual Analógica



Fonte: Adaptado de Flôr; Martins; Yazbek, 2011

Figura 11 - Representação da Escala Numérica



Fonte: Adaptado de Flôr; Martins; Yazbek, 2011

Na Escala Simples Descritiva (ESD) são usadas quatro ou cinco expressões para descrever os possíveis graus de dor (ausência de dor, dor leve, dor moderada ou dor forte) e cada uma é designada com um número que será o escore de dor registrado para o paciente (DUQUE; VALADÃO, 2008).

Apesar de úteis, essas formas de avaliação apresentam algumas deficiências, como a variação “inter e intraobservador” (diferenças nos escores dados ao mesmo animal por diferentes avaliadores e a animais diferentes pelo mesmo avaliador). Além disso, não existem comportamentos claros e definidos que possam ser usados como referência para todas as avaliações. Deve-se considerar também a falta de linearidade, ou seja, escore oito em uma escala de 0 a 10 deveria representar o dobro do escore quatro, e isso nem sempre é verdadeiro, principalmente nas escalas onde um extremo representa ausência de dor. E por fim, outro problema é a falta de estudos controlados e em número suficiente que validem os diferentes métodos propostos (DUQUE; VALADÃO, 2008).

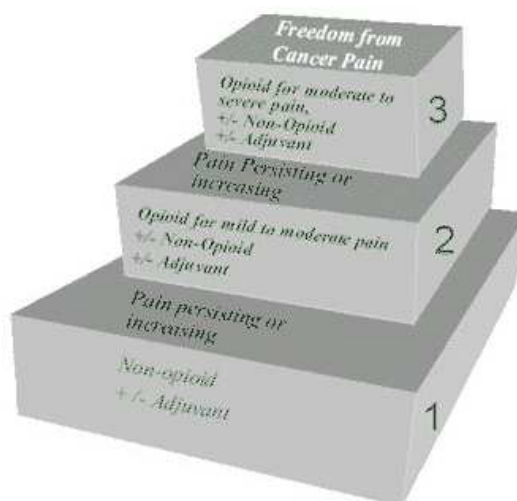
Entretanto, escalas simples como a EVA, EM e ESD são práticas e relativamente fáceis de usar e embora sua confiabilidade seja discutível, seu uso tem sido bastante difundido. Em alguns estudos, encontrou-se boa correlação entre observadores utilizando EVA e EM. Essas escalas podem ser subjetivas, mas podem ser bastante úteis para mensurar a intensidade da dor (DUQUE; VALADÃO, 2008).

8.2.2 Escada analgésica

Em 1986, a WHO publicou um conjunto de diretrizes para o manejo da dor oncológica com base na escada analgésica de três degraus. O principal objetivo do guia da WHO foi legitimar a prescrição de opioides fortes, em função das evidências de má gestão da dor do câncer, devido à relutância de profissionais da saúde, instituições e governo em usar opioides, por causa de temores de tolerância do abuso ilegal (LOESER, 2010; WHO, 1990).

A proporção de pacientes que não se beneficiam desses tratamentos permanece obscura, e a forma como a resposta de opioides pode ser melhorada com o uso de adjuvantes também é incerto. Finalmente, diferentes países aplicam a escada WHO com uma abordagem diferente, dependendo da disponibilidade de drogas (WHO, 1990; MERCADANTE; FULFARO, 2005).

Figura 12 - Escada analgésica WHO



Fonte: WHO, 1990

O primeiro passo da escada analgésica da WHO corresponde à dor de leve intensidade, correspondente na escala visual analógica de 1 a 4. Envolve o uso de analgésicos não-opioides com ou sem analgésicos adjuvantes (CORDEIRO; COELI, 2000, WHO, 1990; MERCADANTE; FULFARO, 2005).

O segundo degrau corresponde dor de média a forte intensidade, correspondente na escala visual analógica de 4 a 7 e envolve o uso de opioides fracos (CORDEIRO; COELI, 2000, WHO, 1990; MERCADANTE; FULFARO, 2005).

Entretanto, o papel dos chamados "opioides fracos" no tratamento de dor moderada do câncer tem sido questionado e tem-se especulado que este passo poderia ser contornado. Um estudo de meta-análise informou que não houve diferença significativa no alívio da dor foram observado quando o uso de não-opioides foi comparado com não-opioides juntamente com opioides para dor moderada (EISENBERG, et al, 1994). No entanto, estes resultados foram baseados em estudos de dose única ou estudos envolvendo um pequeno número de pacientes (MERCADANTE; FULFARO, 2005). Estudos anteriores ressaltam o papel dos opioides para dor moderada em comparação com a morfina em termos de eficácia e efeitos adversos. Um equilíbrio mais favorável entre os efeitos colaterais e analgesia ocorreu quando no segundo passo outros opioides foram administrados, em comparação com baixas doses de morfina usada para omitir esta etapa (GROND, et al., 1999).

Em um estudo mais recente, o tratamento sequencial proposto pela WHO foi comparado com uma administração de opioides fortes como um primeiro passo. Os

tratamentos pareceram igualmente eficazes, embora o grupo tratado com opioides primeiro tenha tido um melhor alívio da dor e satisfação dos pacientes, e menor número de intervenções terapêuticas. No entanto, náuseas foram mais frequentemente relatadas neste grupo. Apenas 50% dos pacientes do grupo controle precisaram de opioides fortes em doses semelhantes às usadas em pacientes que receberam opioides fortes primeiro (MARINANGELI, et al., 2004).

O terceiro passo da escada analgésica da WHO corresponde à dor de forte intensidade a insuportável, correspondente na escala visual analógica de 7 a 10 (CORDEIRO; COELI, 2000; WHO, 1990). Embora a morfina continue a ser uma pedra angular para o controle da dor do câncer, devido à maior experiência existentes entre os médicos e ampla disponibilidade em uma variedade de formulações, não existem dados claros sobre a superioridade de um opioide em detrimento de outro. A individualização da terapia tem sido enfatizada para minimizar os efeitos colaterais e melhorar a resposta de opiáceos (MERCADANTE; FULFARO, 2005).

A dor de doenças ósseas degenerativas ou oncológicas tendem a subir na escada, ou seja, cada vez são mais dolorosas, pelo aumento do dano tecidual, enquanto a dor pós-cirúrgica tende a descer esta escada, desaparecendo à medida que as horas e dias passam (PISERA, 2005).

Apesar dos questionamentos, o método da WHO permanece de extrema importância e seu uso deve ser estimulado quando se trata de pacientes com câncer avançado com dor, porque as chances de sucesso variam entre 70 e 90%. Apesar da falta de fortes indícios para produzir estimativas imparciais sobre a proporção de pacientes nos quais a escada produz resultados satisfatórios e do fato de que não há estudos controlados com outros métodos para avaliar a sua validade, não há o risco de subestimar o significado educacional desta abordagem simples. O uso correto do método WHO pode levar ao controle adequado da dor a longo prazo na maioria dos pacientes com câncer avançado (MERCADANTE, FULFARO, 2005).

8.2.3 Escala para avaliação da qualidade de vida validada para cães com câncer

O estudo desenvolvido por Yazbek (2005) teve por objetivo validar uma escala de qualidade de vida para cães com dor secundária ao câncer, através do desenvolvimento de um questionário. Foram incluídos no estudo 40 cães saudáveis, 20 cães com doenças dermatológicas, mas sem sinais de dor ou prurido e 20 cães com

câncer. Os proprietários de todos os cães responderam a um questionário com 12 questões, com quatro opções para cada questão (ver tabela 5). A partir deste questionário foi calculado o escore de qualidade de vida, de zero a 36, e os escores dos cães com câncer foram comparados aos escores dos cães saudáveis e dos cães com doenças dermatológicas. Os cães foram avaliados em uma primeira consulta prévia, antes de receber qualquer tratamento analgésico e em retornos periódicos.

Todos os proprietários indicaram que o questionário era simples de ser respondido. Os escores dos cães saudáveis foram significativamente diferentes dos escores dos cães com câncer e dos cães com doença dermatológica. Os escores dos cães com doença dermatológica também foram significativamente diferentes dos escores dos cães com câncer. Esses resultados sugerem que um questionário simples pode ser útil para avaliar a qualidade de vida de cães com dor secundária ao câncer. Nesses cães o escore de qualidade de vida foi significativamente menor quando comparado ao dos cães saudáveis ou com doença dermatológica. Além disso, a análise dos dados obtidos neste trabalho também permite concluir que é possível manter ou melhorar a qualidade de vida de animais com câncer através do emprego de medicação analgésica e paliativa, e que esta medicação, bem como a evolução da doença, provocam efeitos adversos, porém eles são passíveis de controle já que não interferiram na qualidade de vida. Cães com câncer apresentam alterações comportamentais importantes que devem ser consideradas para auxiliar o diagnóstico da dor oncológica e nortear a terapêutica, que deve ser individualizada de acordo com a necessidade de cada paciente. São necessários novos estudos sobre o uso de opioides potentes e principalmente que haja acesso a este tipo de medicação pela comunidade médica veterinária.

Tabela 5 - Escala para avaliação da qualidade de vida validada para cães com dor secundária ao câncer

| |
|--|
| 1. Você acha que a doença atrapalha a vida do seu animal? 0.() muitíssimo 1.() muito 2.() um pouco 3.() nada |
| 2. Seu animal continua fazendo as coisas que gosta (brincar, passear)? 0.() nunca mais fez 1.() raramente 2.() frequentemente 3.() normalmente |
| 3. Como está o temperamento do seu cão? 0.() totalmente alterado 1.() alguns episódios de alteração 2.() mudou um pouco 3.() normal |
| 4. O seu animal manteve os hábitos de higiene (lamber-se, p.ex.)? 0.() não 1.() raramente 2.() menos do que antes 3.() está normal |
| 5. Você acha que seu animal sente dor? 0.() sempre 1.() frequentemente 2.() raramente 3.() nunca |
| 6. O seu animal tem apetite? 0.() não 1.() só come forçado / só o que gosta 2.() pouco 3.() normal |
| 7. O seu animal fica cansado facilmente? 0.() sempre 1.() frequentemente 2.() raramente 3.() está normal |
| 8. Como está o sono do seu animal? 0.() muito ruim 1.() ruim 2.() bom 3.() normal |
| 9. Seu animal tem vômitos? 0.() sempre 1.() frequentemente 2.() raramente 3.() não |
| 10. Como está o intestino do seu animal? 0.() péssimo / funciona com dificuldade 1.() ruim 2.() quase normal 3.() normal |
| 11. Seu animal é capaz de se posicionar sozinho para fazer xixi e coco? 0.() nunca mais conseguiu 1.() raramente consegue 2.() às vezes consegue 3.() consegue normalmente |
| 12. Quanta atenção o animal está dando para a família? 0.() está indiferente 1.() pouca atenção 2.() aumentou muito (carência) 3.() não mudou / está normal |

Fonte: Yazbek (2005)

8.2.4 Escala HHHHHMM

Villalobos (2011) descreve a escala HHHHHMM (“hurt”, “hunger”, “hydration”, “hygiene”, “happiness”, “mobility” and “more good days than bad days”), desenvolvida com o intuito de ajudar qualquer das pessoas envolvidas no tratamento de animal doente a avaliar adequadamente e tomar decisões ao longo do caminho da inevitável conclusão da vida de um paciente terminal.

A escala de qualidade de vida HHHHHMM fornece diretrizes úteis para cuidadores para ajudar a sustentar um relacionamento positivo e compensador entre humano e animal no fim de sua vida. Ela provém uma estrutura para avaliação de vários aspectos do cuidado ao paciente em casa, e do bem-estar do paciente terminal. O seguimento correto desta escala com seu escore objetivo ajuda os membros da família a ver a situação real sem sentimentos de culpa ou confusão, e a equipe de veterinários pode usá-la como guia para auxiliar os membros da família a corrigir as deficiências nos cuidados (Tabela 6) (VILLALOBOS, 2011).

Animais hospitalizados também são suscetíveis à mesma síndrome do hospitalismo que ocorre em crianças e idosos hospitalizados. Ocorre quando pacientes pediátricos e geriátricos são manuseados apenas quando estão molhados, quando são alimentados ou medicados. Todos os esforços para evitar o hospitalismo nos pacientes terminais são justificados (VILLALOBOS, 2011).

Tabela 6 - Escala HHHHHMM de qualidade de vida

| <i>Escala</i> | <i>Critério</i> |
|---------------|---|
| H: 0 – 10 | “Hurt”: adequado controle da dor, incluindo capacidade respiratória. É a primeira e mais importante da escala. A dor está controlada com eficiência? É necessário oxigênio? |
| H: 0 – 10 | “Hunger”: o animal está comendo suficiente? Alimentação na mão ajuda? O paciente requer uma sonda para alimentação? |
| H: 0 – 10 | “Hydratation”: o paciente está desidratado? Para pacientes que não estão bebendo água suficiente, utilizar fluido subcutâneo de uma a três vezes ao dia, para suplementar a ingestão de líquidos. |
| H: 0 – 10 | “Hygiene”: o paciente deve ser mantido escovado e limpo, evitando-se úlceras de decúbito e mantendo-se as feridas limpas. |
| H: 0 – 10 | “Happiness”: o paciente manifesta alegria e interesse? É responsivo às coisas ao seu redor (família, brinquedos)? O animal está deprimido, solitário, ansioso ou com medo? |
| M: 0 – 10 | “Mobility”: o paciente consegue se levantar sem auxílio? O animal precisa de auxílio humano ou mecânico, como um carrinho? Ele deseja ir caminhar? Ele tem convulsões ou tropeços? Alguns cuidadores acreditam que a eutanásia é preferível à amputação, mas um animal com mobilidade limitada pode permanecer alerta e responsivo e ter uma boa qualidade de vida pelo tempo que a família fornecer cuidados adequados. |
| M: 0 – 10 | “More good days than bad”: quando o número de dias ruins ultrapassa o de dias bons, a qualidade de vida pode estar muito comprometida. Quando não é mais possível um vínculo saudável entre humano e animal, os cuidadores devem estar cientes de que o fim está próximo. A decisão deve ser feita se o animal está sofrendo. Se a morte chegar pacificamente e sem dor, está bem. |
| Total | Um total > 35 pontos é uma aceitável qualidade de vida para manter os cuidados paliativos. |

Fonte: Villalobos, (2011)

9 TRATAMENTO DA DOR

Os métodos de manejo da dor podem ser divididos em três grandes categorias. Primeiro, o tratamento destinado à patologia subjacente através de cirurgia, quimioterapia e radiação, visando o controle do processo da doença propriamente dito. Segundo, são as abordagens usadas para alterar a transdução, a percepção, a transmissão e a sensação de dor. Estes são o que os veterinários mais referem como tratamentos verdadeiros ou intervenções terapêuticas para a dor oncológica, e inclui modalidades farmacológicas, e até mesmo intervencionistas. Finalmente, e aparentemente mais importante, a terceira categoria consiste em todas as intervenções voltadas a diminuir o componente sofrimento da dor, permitindo cuidados de saúde global do paciente, os princípios básicos dos cuidados paliativos, como apresentado na figura 13 (LOONEY, 2010).

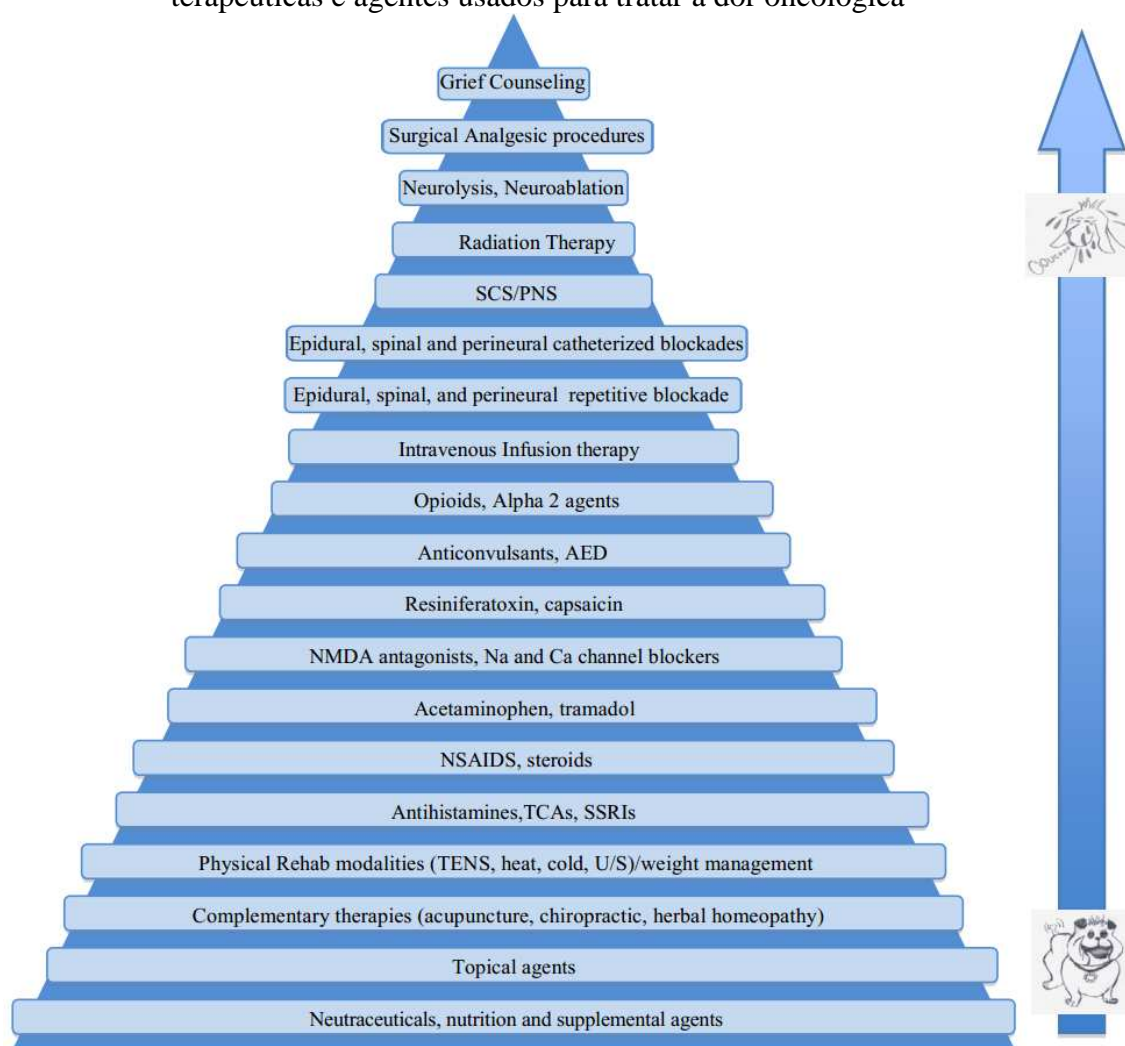
Figura 13 - Métodos de controle da dor em pacientes oncológicos veterinários. A cor vermelha corresponde aos tratamentos para patologia neoplásica primária, a cor verde corresponde aos cuidados paliativos básicos e o triângulo central corresponde às intervenções para controle da dor oncológica



Fonte: Looney, 2010

Embora o padrão de destruição tecidual e ativação de nociceptores sejam próprios de cada tumor, um conjunto evolutivo de eventos neuronais do sistema nervoso periférico para o sistema nervoso central ocorre em diversos tipos de tumores. Esse padrão complexo pode explicar, em parte, porque terapias multimodais ou rotacionais são necessárias para o alívio da dor do câncer. Nossas maiores classes de analgésicos incluem agentes e intervenções que podem ser melhor seguidas seguindo uma pirâmide crescente de tratamentos existentes em cuidados de suporte, apresentada na figura 14 (LOONEY, 2010).

Figura 14 - Pirâmide de tratamento mostrando as principais classes de intervenções terapêuticas e agentes usados para tratar a dor oncológica



Fonte: Looney, 2010

Existe uma lista de medicações, de diversos grupos farmacológicos, abrangendo desde analgésicos anti-inflamatórios não esteroidais a analgésicos anti-inflamatórios

esteroidais, tranquilizantes maiores, tranquilizantes menores, antidepressivos, anticonvulsivantes, relaxantes musculares, laxantes, antiespasmódicos, etc. Cada um desses medicamentos tem indicação precisa (CORDEIRO; COELI, 2000).

9.1 Princípios gerais de controle da dor

Os princípios do controle da dor em pacientes com câncer têm sido resumidos pela WHO por meio de um método eficaz, podendo-se aliviar a dor do câncer em 80% dos casos. Este método pode ser resumido em seis princípios (INCA, 2001):

Pela boca: A via oral é a via de escolha para a administração de medicação analgésica (e outras), sempre que possível. Poupa o paciente do incômodo de injeções, permitindo ao paciente maior controle sobre sua situação e autonomia para o autocuidado.

Pelo relógio: Medicação analgésica para dor de moderada a intensa deve ser administrada a intervalos fixos de tempo. A escala de horário fixo assegura que a próxima dose seja fornecida antes que o efeito da anterior tenha passado, fornecendo efeito de um alívio da dor mais consistente, pois quando é permitido à dor que esta reapareça antes da próxima dose, o paciente experimenta um sofrimento extra desnecessário e pode ocorrer tolerância, necessitando doses maiores do analgésico;

Pela escada: Seguimento da escada analgésica proposta pela WHO (ver subitem 8.2.2), para guiar o uso sequencial de drogas, no tratamento da dor de câncer;

Para o indivíduo: As necessidades individuais para analgesia variam enormemente. A dosagem e escolha do analgésico devem ser definidas de acordo com a característica da dor do paciente. A dose certa de morfina é aquela que alivia a dor do paciente sem efeitos colaterais intoleráveis;

Uso de adjuvantes: para aumentar a analgesia (corticosteroides, anticonvulsivantes).

Para controlar efeitos adversos dos opiáceos (antieméticos, laxativos). Para controlar sintomas que estão contribuindo para a dor do paciente, como ansiedade, depressão, insônia;

Atenção aos detalhes: dar ao paciente e cuidadores orientações precisas, tanto escritas quanto verbalmente, sobre os nomes dos medicamentos, sua indicação, dosagem, intervalo entre as doses e possíveis efeitos colaterais.

9.2 Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs)

São os fármacos mais utilizados e indicados no tratamento da dor no câncer, especialmente quando há invasão óssea. A eficácia analgésica manifesta-se em caso de dor de baixa ou média intensidade, com comprometimento visceral, tegumentar, ósseo, muscular e articular resultantes de afecções inflamatórias, traumáticas e oncológicas (YAZBEK; MARTINS, 2011). Atualmente se sabe que existem dois tipos de enzima ciclo-oxigenase, a COX-1, produtora de prostaglandinas essenciais, envolvidas na manutenção da integridade da mucosa gástrica e a COX-2, que se ativa como resultado de um trauma tissular, dando origem a prostaglandinas mediadoras da inflamação e da dor, mas também envolvida na homeostase renal dos cães (PISERA, 2005). Relatos sobre o uso de inibidores seletivos para COX-2 em humanos sugerem que a incidência de toxicidade renal com estes agentes é similar à relatada com o uso de AINEs não seletivos (PISERA, 2005).

Achados laboratoriais indicam que os AINEs que inibem a COX-2 podem não somente produzir alívio da dor, mas também demonstram certos efeitos antitumorais. Um número considerável de tumores expressam COX-2, em especial os epiteliais (PISERA, 2005).

No alívio da dor provocada pela osteoartrose, para um paciente em particular uma substância pode ser mais efetiva do que outra. É provável que isto seja verdade ainda maior nas dores provocadas pelo câncer, em que os mecanismos de produção de dor podem ser muito diferentes de um paciente para outro (PISERA, 2005).

Os efeitos colaterais gastrointestinais associados com os AINEs parecem ser mais frequentes com agentes que bloqueiam preferencialmente a COX-1 do que com aqueles que atuam sobre a COX-2 (PISERA, 2005). Portanto, AINEs mais seletivos ou inibidores COX-2, tais como o carprofeno, meloxicam, deracoxib, firocoxib, e o não-seletivo tepoxalina devem ser considerados prioritários em pacientes que têm câncer (GAYNOR, 2008).

Um painel bioquímico deve ser realizado antes de iniciar o tratamento com AINEs. Se houver evidência de doença hepática ou renal, desidratação ou hipotensão, uma outra abordagem terapêutica deve ser considerada (PISERA, 2005).

O paciente deve ser controlado em busca de toxicidade, o que consiste em dois aspectos:

1. Informar ao proprietário da possível toxicidade e quais os sinais a serem observados, como letargia, depressão, melena, aumento do consumo de água.
2. Análises regulares de sangue e urina para avaliar a função renal e hepática. Devem ser obtidos os dados basais no início do tratamento e controlar os parâmetros de forma periódica.

Deve-se ter cuidado ao administrar qualquer AINEs em caninos com doença renal. Nesses casos o paracetamol é uma boa alternativa (PISERA, 2005).

Terapia com AINEs mais antigos, como aspirina e cetoprofeno, podem inibir a função plaquetária, levando a hemorragias e exsudação, devendo ser interrompido se isso ocorrer. Se a eficácia clínica não é conseguida com um AINE, este deve ser descontinuado e outro iniciado após sete dias, para evitar efeitos aditivos ou sinérgicos da inibição da COX. A aspirina deve ser evitada em cães pela maior possibilidade de hemorragia gastrointestinal, mesmo com formulações tamponadas. Todos os pacientes com câncer devem ser cuidadosamente monitorados para sangramento gastrointestinal se recebendo AINE durante quimioterapia que possa induzir trombocitopenia (GAYNOR, 2008).

Felinos são mais sensíveis aos efeitos secundários dos AINEs do que os caninos e, portanto, é provável que devam ser avaliados com maior frequência, por meio de perfil bioquímico, hematócrito e proteínas totais, bem como análise completa de urina. A chave para uma administração segura por tempo prolongado de AINE em felinos consiste em empregar a mínima dose efetiva e evitar o uso ou fazê-lo em doses muito reduzidas em doentes renais (PISERA, 2005).

A intensa avaliação do paciente permite a redução gradativa da dose até a mínima necessária para controlar os sinais de dor. Deve-se saber que no felino, ao contrário do que ocorre no canino, a diminuição da densidade urinária é um sinal tardio de insuficiência renal. A redução da dose ao nível mais baixo efetivo é provavelmente o fator mais importante para limitar a toxicidade dos AINEs nesta espécie (PISERA, 2005).

Recentemente foi identificada uma COX-3, que parece ser um dos sítios de ação do paracetamol e da dipirona, porém não se determinou ainda a relação entre essa isoenzima e os demais agentes desse grupo (PISERA, 2005; DUQUE; VALADÃO, 2008). Entretanto, segundo Yazbek; Martins (2011) a dipirona não possui efeito anti-

inflamatório, mas é classificada como tal. Possui potente ação analgésica, sendo muito utilizada para tratamento da dor aguda e da dor oncológica no homem. Sua associação com tramadol é excelente para o controle da dor visceral em cães e gatos com câncer. Uma das vantagens é o fato de ser um agente muito seguro no que diz respeito a sua pequena propensão de promover efeitos adversos renais ou gastrointestinais. Isoladamente é empregada para o tratamento de dor leve. Quando adicionada AINEs, promove excelente analgesia para a dor leve a moderada. Associada aos opioides fracos ou fortes, pelo seu efeito sinérgico, a analgesia é muito eficaz (FANTONI; MASTROCINQUE, 2010).

9.3 Corticosteroides

Os glicocorticoides expressam seu efeito analgésico e antiinflamatório interditando a via da fosfolipase, por meio da ativação de um grupo de enzimas que inibem a fosfolipase (LOONEY, 2010). Atuam na diminuição da resposta inflamatória ao redor do processo tumoral, ou na redução da compressão de uma raiz nervosa (CORDEIRO; COELI, 2000). Podem causar ainda euforia, bem-estar e aumento do apetite (YAZBEK; MARTINS, 2011).

Quando processos inflamatórios estiverem presentes, o uso de corticoides pode ser considerado, pois além de reduzir edemas e aliviar a dor inflamatória, estabilizam a membrana neuronal sensibilizada. A utilização de corticosteroides em pacientes com dor neuropática deve ser considerado em casos em que há processo inflamatório instalado, com a finalidade de diminuir edemas, sendo útil principalmente como adjuvante para alívio da dor causada por compressão nervosa e da medula espinhal, neoplasias intracranianas e ósseas (FLÔR; MARTINS; YAZBEK, 2011).

A prednisona é o fármaco pertencente a essa classe mais indicado para uso crônico em animais, já que produz menor supressão adrenal. Seu principal efeito colateral consiste em formação de úlceras no trato gastrointestinal, que podem evoluir para hemorragias graves. O uso de corticoides é contra-indicado para animais em terapia com AINE (FLÔR; MARTINS; YAZBEK, 2011).

9.4 Anti-histamínicos

A histamina ativa as fibras responsáveis pela transdução e transmissão da dor através de vários subtipos de receptores. Alguns anti-histamínicos, como clorfeniramina, loratadina, clemastina, hidroxizina, amitriptilina, doxepina funcionam particularmente bem para o tratamento de dor inflamatória em tumores, dor cirúrgica e dermatite causada por quimioterapia e radioterapia. Além disso, essas drogas promovem estimulação do apetite e supressão da náusea e vômito (LOONEY, 2010).

9.5 Opioides

Estes agentes se constituem, frequentemente, em instrumentos insubstituíveis no manejo da dor, potencializando a eficácia do tratamento analgésico, em situações como, por exemplo, a dor do paciente oncológico (PISERA, 2005). Eles são mais eficazes e previsíveis e têm baixo risco associado. Os opioides de uso parenteral mais comumente utilizados em animais de pequeno porte são hidromorfona, morfina, oximorfona, fentanil, codeína, meperidina, buprenorfina, e butorfanol. Opióide parenteral deve ser usado no período perioperatório e deve ser interrompido quando o paciente puder ser medicado por via oral. Opioides orais mais comuns incluem a morfina, oxicodona, buprenorfina, e codeína, com ou sem acetaminofeno (GAYNOR, 2008).

Opioides são classificados como agonistas totais de receptor μ , agonistas parciais, agonistas κ e antagonistas μ . Exemplos de agonistas totais de receptor μ incluem morfina, oximorfona, fentanil, codeína, e meperidina. Estes opioides são capazes de induzir o melhor analgesia de uma maneira dose-dependente e não limitada por um efeito teto (GAYNOR, 2008).

O efeito analgésico promovido pelos opioides é mediado via inibição da liberação de neurotransmissores (sP e neuropeptídeos) pelas terminações livres periféricas (local da lesão) e centrais (substância cinzenta da medula espinhal) e da dopamina nos núcleos da base, bem como a ativação das unidades supressoras da dor no tronco encefálico. Aumentam a condutância do potássio (hiperpolarização neuronal e diminuição da condução de estímulo) e bloqueiam a disponibilidade de cálcio, inibindo a liberação de neurotransmissores (YAZBEK; MARTINS, 2011).

O uso em longo prazo induz tolerância a opiáceos, necessidade de doses crescentes ou aumento da frequência para alcançar resultados equivalentes.

Internalização fisiológica do receptor, desacoplamento, ativação diminuída ou aumentada, e expressão alterada ocorrer ao longo de minutos a dias, o que não é seguido por cenários clínicos. Podem ocorrer náusea, vômito, depressão respiratória e sedação. A tolerância aos analgésicos em humanos é complexa e sujeita a debate. Enquanto muitos artigos sugerem que não ocorre significativa tolerância (pacientes continuam utilizando a mesma dose por meses e anos), outros sugerem que a incompleta tolerância cruzada permite maior eficácia de diferentes opioides. (RAPHAEL, 2010). A vantagem do uso de opioides para controle da dor é que eles são reversíveis com a naloxona ou nalmefene se houverem efeitos colaterais inaceitáveis (GAYNOR, 2008).

Doses crescentes de opioides também podem ser associadas com hipersensibilidade da pele ao toque e falta de resposta analgésica. É necessária uma redução gradual da dose para restaurar a eficácia. Este estado é conhecido como hiperalgesia. Os mecanismos celulares de hiperalgesia induzida por opioides têm muito em comum com os mecanismos de dor neuropática e tolerância a opioides. (RAPHAEL, 2010).

À medida que aumenta a dor de um paciente, a dose necessária de opioides também aumenta. Veterinários podem ser relutantes em administrar altas doses de opioides, por medo de efeitos adversos. Opioides podem ser administrados, enquanto manejados os efeitos colaterais, para ajudar o paciente ao máximo. Os efeitos colaterais da administração de opioides incluem, inicialmente, diarreia, vômitos, disforia ou sedação e, a longo prazo, constipação e, menos comumente, sedação e disforia (GAYNOR, 2008, PISERA, 2005).

Em animais saudáveis, os opioides podem produzir sedação, que é normalmente aceitável, ou disforia, uma inquietação exagerada, que normalmente é indesejável. Estes efeitos adversos são notados quando a dor não existe ou é superestimada, e uma overdose relativa do opioide administrada. (GAYNOR, 2008).

O uso destas medicações deve ser acompanhado de avaliação adequada do paciente e seu grau de dor (adequado à evolução do processo oncológico), esclarecimentos bem feitos aos pacientes e familiares do que é a medicação, como proceder para ajustes e como agir na eventualidade de intercorrências (CORDEIRO; COELI, 2000). Ao enviar um paciente para casa com medicação oral, é importante informar ao proprietário que a dosagem é individual. É possível que uma determinada dose ainda que correta, não forneça analgesia suficiente, induza sedação, disforia ou

excitação. O ajuste da dose exige interação médico-cliente excelente (GAYNOR, 2008). A dose deve ser ajustada para a mínima necessária com a qual se produza analgesia sem efeitos colaterais. Para isso é imprescindível manter uma excelente interação com o proprietário (PISERA, 2005).

9.6 Analgésicos de ação combinada

O tramadol é uma substância classificada como opioide/monoaminérgico do grupo aminociclohexanol. É um derivado sintético da codeína que possui ação agonista sobre os receptores opioides μ e estimula o sistema serotoninérgico descendente, parte importante dos mecanismos analgésicos endógenos atuando na neurotransmissão de noradrenalina e serotonina (PISERA, 2005; LEPPERT, 2009).

Seu mecanismo de ação único, eficácia analgésica e perfil de efeitos adversos são responsáveis pela sua utilização com sucesso em pacientes com diferentes tipos de dor aguda e crônica, incluindo dor neuropática (LEPPERT, 2009).

Os efeitos adversos mais comuns do tramadol são náuseas, vômitos, tonturas, fadiga, sudorese, boca seca, sonolência e hipotensão ortostática (COSSMANN; WILSMANN, 1987). Depressão respiratória é rara durante o uso crônico do tramadol, no entanto, alguns dados experimentais sobre o uso de altas doses de tramadol em gatos (4 mg/kg) sugerem essa possibilidade (TEPPEMA et al, 2003). Na prática clínica, depressão respiratória foi observada durante o tratamento da dor oncológica com tramadol em pacientes com insuficiência renal (BARNUNG, TRESCHOW, BORGBJERG, 1997).

O tramadol pode ser particularmente útil para pacientes mais sensíveis aos efeitos adversos dos opioides fortes, (por exemplo, sedação, fadiga, constipação). Na prática clínica, esse grupo é geralmente formado por pacientes idosos e pacientes com tumores no trato gastro-intestinal (LEPPERT, 2009). Associado a AINES e a dipirona, o tramadol é eficaz no controle da dor intensa em cães e gatos. Deve-se evitar o uso de doses altas em pacientes com histórico de convulsão (YAZBEK; MARTINS, 2011).

A eficácia e a segurança de formulações de tramadol foram confirmadas em estudos pós-comercialização em pacientes com dor crônica causada por patologias não malignas e em pacientes com câncer. O tramadol tem substituído quase que completamente a codeína na segunda etapa da escada analgésica da WHO no tratamento da dor oncológica (LEPPERT, ŁUCZAK, OLIVER, 2002; LEPPERT, 2009).

9.7 α -2 Agonistas

Os α -2 agonistas, como a xilazina, detomidina, medetomidina e desmedetomidina, fornecem analgesia visceral excelente, mas apenas por 20 minutos a 2 horas. Seus efeitos podem ser quase totalmente revertidos com ioimbina ou atipamezol.

Esses não devem ser a primeira ou a única opção na prestação de analgesia perioperatória para pacientes oncológicos, porque eles reduzem a função cardíaca e oxigenação. Os α -2 agonistas têm efeitos sinérgicos com opioides, e quando usados em microdoses (medetomidina 0,001 - 0,002 mg/Kg/h, IV, IC ou dexmedetomidina 0,0005 - 0,001 mg/Kg/h, IV, IC), este efeito pode ser útil após a cirurgia para indução de analgesia adicional e aliviar disforia e ansiedade (GAYNOR, 2008).

9.8 Inibidores NMDA

O receptor NMDA parece ser um ponto central em relação à indução e manutenção da sensibilidade central. O uso de antagonistas dos receptores NMDA parece oferecer benefícios no tratamento da dor naqueles casos nos quais se tem estabelecido uma sensibilização central (em especial na dor crônica). A cetamina, a tiletamina, o dextrometorfano e a amantadina possuem propriedades antagonistas NMDA, entre outras (CORDEIRO; COELI, 2000).

Como um antagonista do receptor NMDA, a cetamina reduz a dor pós-operatória e os requisitos cumulativos de opioides para uma variedade de procedimentos em seres humanos. Este é realizado com doses muito menores do que aquelas utilizadas para anestesia. Na verdade, essa dose de cetamina não deve ser considerada como doses analgésica direta, mas como dose antagonista NMDA, que induz um efeito indireto analgésico, essencialmente permitindo que outros analgésicos trabalhem de forma mais eficaz. Como tal, é raro que os pacientes desenvolvam efeitos comportamentais ou cardiovascular. Na verdade, a microdose de cetamina (20 μ g/Kg/min, IV para cães) pode diminuir a incidência de disforia induzida por opioides após a cirurgia. A utilização de microdose de cetamina intra-operatória tem se mostrado eficaz para controle da dor por muito tempo depois da interrupção da administração (GAYNOR, 2008).

A amantadina uma medicação oral contra influenza A, que também possui efeitos antagonistas NMDA, (BLANPIED; CLARKE; JOHNSON 2005) tem sido utilizada para o tratamento da dor neuropática nas pessoas, não apresentando os efeitos colaterais relativos à cetamina. É usado também como adjuvante dos AINEs e parece aumentar o alívio da dor com baixa incidência de efeitos colaterais (PISERA, 2005).

9.9 Anticonvulsivantes

O anticonvulsivante, pela sua ação estabilizadora da membrana da célula nervosa, atuaria na dor neuropática, da mesma forma que os antidepressivos (CORDEIRO; COELI, 2000).

A gabapentina é um análogo estrutural do GABA, cujo mecanismo de ação exato no alívio da dor ainda não foi elucidado, embora pareça interagir com os receptores NMDA e é provável que também o faça sobre vários canais iônicos. Útil no tratamento da dor neuropática e naqueles pacientes em que o SNC tenha sido sensibilizado (PISERA, 2005; GAYNOR, 2008). Embora a gabapentina esteja relacionada ao GABA, não parece ter qualquer efeito analgésico nos receptores GABA. Vários estudos com ratos têm investigado os efeitos da gabapentina em sinais de dor neuropática, como hiperalgesia e alodinia (GAYNOR, 2008; YAZBEK; MARTINS, 2011).

A gabapentina reduz a liberação de neurotransmissores, incluindo o ácido glutâmico, devido ao desvio do seu metabolismo para a síntese de GABA, resultando em bloqueio da sensibilização dos receptores NMDA. Apresenta também alta afinidade pela subunidade α -2 delta dos canais de cálcio. No homem é um dos anticonvulsivantes mais estudados no controle da dor e vem sendo utilizada com sucesso no tratamento da neuralgia do trigêmeo, esclerose múltipla, síndrome complexa da dor regional e dor neuropática em doentes com câncer (YAZBEK; MARTINS, 2011).

Embora as indicações exatas e a eficácia da gabapentina ainda não tenham sido determinadas, ela parece ser útil para dor oncológica neuropática. Quando a gabapentina é adicionado a um regime de opioides para pacientes que apresentam apenas resposta parcial aos opioides, eles experimentam analgesia significativamente melhor. Esses pacientes também experimentam menos alodinia. Queimação e dor lancinante são também propensas a responder a gabapentina (GAYNOR, 2008).

Caraceni et al. (1999) avaliou pacientes humanos com dor neuropática secundária ao câncer, parcialmente responsiva a opioides, verificando a eficácia da gabapentina sete e 14 dias após o início do tratamento. Houve redução significativa da média do escore de dor, da intensidade da dor em queimação e da frequência de dor aguda. Alodinia encontrada anteriormente ao tratamento em nove pacientes e desapareceu em sete deles durante a administração gabapentina. Vinte pacientes julgaram a droga eficaz no alívio de seus sintomas. Observações experimentais e clínicas sugerem um papel potencial para a gabapentina como analgésico adjuvante em dor neuropática do câncer parcialmente responsiva à opioides.

9.10 Antidepressivos tricíclicos

Os antidepressivos tricíclicos (amitriptilina e nortriptilina) atuam nas dores neuropáticas de forma semelhante aos anticonvulsivantes, porém por mecanismos diferentes, impedindo a recaptação da serotonina e com isso aumentando o limiar de dor do indivíduo (CORDEIRO; COELI, 2000). Os antidepressivos tricíclicos podem proporcionar alívio da dor bem antes que qualquer efeito antidepressivo desses agentes seja evidente, e também são agentes adjuntos excelentes para os opioides.

Estas drogas têm muitas ações, como inibidores da recaptação da serotonina, inibidores da recaptação da norepinefrina, anticolinérgico-antimuscarínicos e anti-histamínicos (LYNCH, 2001). Têm ação pós-sináptica no bloqueio de receptores (histamínicos, adrenérgicos e colinérgicos) e interagem com os canais iônicos. Bloqueiam receptores NMDA e canais de sódio, sendo considerados fármacos de eleição para o tratamento de dor neuropática (YAZBEK; MARTINS, 2011).

9.11 Tranquilizantes maiores ou benzodiazepínicos

Um tranquilizante maior ou benzodiazepínico pode regular o sono de um indivíduo sem dor, porém angustiado (CORDEIRO; COELI, 2000). Também podem ser utilizados para melhorar a possível excitação causada pelos opioides e outros motivos decorrentes da própria doença. Para tanto, pequenas doses de diazepam e midazolam podem ser utilizados (YAZBEK; MARTINS, 2011).

9.12 Bifosfonados

Os bifosfonados são fármacos que promovem a inibição da reabsorção óssea por meio da inibição da atividade dos osteoclastos (como visto no subitem 5.4, é uma das maiores causas de dor em caso de doença neoplásica óssea primária ou secundária), podendo ser utilizados em tratamento de osteoporose e doenças onde ocorre destruição óssea (YAZBEK; MARTINS, 2011). Pelo bloqueio da ação dos osteoclastos, os bifosfonados podem agir reduzindo a dor óssea (LASCELLES, 2007).

Para o controle da dor em cães, pode-se utilizar o pamidronato na dose de 1-2 mg/Kg a cada 28 dias por via oral. Não há estudos farmacocinéticos para o uso em gatos (YAZBEK; MARTINS, 2011).

Devem ser aplicados em ambiente hospitalar por seus efeitos colaterais imediatos (náusea, hipotensão e mal-estar). Estão bem indicados na diminuição de fraturas patológicas, osteopenia, redução de metástases ósseas e hipercalcemia (MELO; PINTO FILHO, 2010).

Tabela 7 - Doses de medicamentos comumente utilizados para controle da dor em pacientes oncológicos.

| <i>Fármaco</i> | <i>Dose para caninos</i> | <i>Dose para felinos</i> |
|--------------------------------|---|--|
| Acetaminofeno (paracetamol) | 5- 15 mg/Kg VO c/ 6 - 8 h 10 mg/Kg c/ 12 h (tratamento prolongado) | Contraindicado |
| Dipirona | 25 - 50 mg/Kg VO, IM, IV, SC c/ 8 - 12h | 25 mg/Kg VO, IM, IV, SC c/ 8 - 12h |
| Carprofeno | 2 mg/Kg c/ 12 h ou 4 mg/Kg c/ 24 h VO, SC, IV | 2 mg/Kg c/ 12 h ou 4 mg/Kg c/ 24 h VO, SC, IV |
| Cetoprofeno | 1 mg/Kg VO c/ 24 h máx. 5 dias 2 mg/Kg SC c/ 24 h máx. 3 dias | 1 mg/Kg VO c/ 24 h máx. 5 dias 2 mg/Kg SC c/ 24 h máx. 3 dias |
| Meloxicam | 0,2 mg/Kg VO no dia 1 e 0,1 mg/Kg VO c/ 24 h | 0,1 mg/Kg VO no dia 1 e 0,05 mg/Kg VO c/ 24 h |
| Firocoxibe | 5 mg/Kg VO c/ 24 h | |
| Piroxicam | 0,3 mg/Kg VO c/ 24 - 48 h | 0,3 mg/Kg VO c/ 48 h |
| Prednisona | 0,5 - 1 mg/Kg VO, IV, IM c/ 12 - 24 h | 1 - 2 mg/Kg VO, IV, IM c/ 12 - 24 h |

| | | |
|--|---|---|
| Prednisolona | 0,5 - 1 mg/Kg VO, IV, IM c/ 12 - 24 h | 1 - 2 mg/Kg VO, IV, IM c/ 12 - 24 h |
| Tramadol | 1,0 - 7,0 mg/Kg VO, IM, IV c/ 8 - 12 h | 1,0 - 2,0 mg/Kg VO IM, IV c/ 8 - 12 h |
| Butorfanol | 0,2 - 0,6 mg/Kg IV, IM, SC c/ 2 - 4 h | 0,2 - 0,8 mg/Kg IM, SC c/ 2 - 4 h |
| Codeína | 0,5 - 2,5 mg/Kg VO c/ 24 h | 0,5 - 2,0 mg/Kg VO c/ 24 h |
| Morfina | 0,1 - 1 mg/Kg SC, IM, IV, c/ 4 - 6 h 0,5 - 3 mg/Kg VO c/ 6 - 8h | 0,1 - 0,2 mg/Kg SC, IM c/ 6 - 8 h 0,25 - 0,5 mg/Kg VO c/ 6 - 8h |
| Fentanil adesivo transdérmico | 2 - 5 mcg/Kg/h | 2 - 5 mcg/Kg/h |
| Amitriptilina | 0,5 - 2,5 mg/Kg VO c/ 24 h | 0,5 - 2,0 mg/Kg VO c/ 24 h |
| Nortriptilina | 0,25 - 0,5 mg/Kg VO c/ 24 h | |
| Gabapentina | 3 - 40 mg/Kg VO c/ 6 - 12 h | 5 - 20 mg/Kg VO c/ 12 h |
| Cetamina como antagonista do receptor NMDA | 1-2 mg/kg IV, IM, SC (dose inicial) 1 mg/kg VO c/ 24 h até 5 dias 20 µg/Kg/min IV, IC | 0,5-2 mg/kg IV, IM, SC (dose inicial) 0,5-1 mg/kg VO c/ 24 h até 5 dias 5 - 10 µg/Kg/min IV, IC |
| Diazepam | 0,5 - 1,5 mg/Kg VO 0,2 - 0,5 mg/Kg IV, IM | 0,5 - 2,2 mg/Kg VO 0,05 - 0,04 mg/Kg IV, IM |
| Midazolam | 0,1 - 0,25mg/Kg IV, IM, SC | 0,05 - 0,5mg/Kg IV, IM, SC |
| Acepromazina | 0,025 - 0,01 mg/Kg IM, IV, SC 0,5 - 2,0 VO | 0,05 - 0,01 mg/Kg IM, IV, SC 0,5 - 2,25 VO |

Fonte: adaptado de Gaynor; Muir III, 2009; Gaynor, 2009; Lascelles, 2007; Yazbek, 2005; Duque; Valadão, 2008

9.13 Nutracêuticos

Os ácidos graxos ômega, encontrados em óleos de peixe, são frequentemente empregados em pacientes com osteoartrose, com claras evidências de que exercem leves efeitos anti-inflamatório e analgésico, também constituem o mais importante nutracêutico para pacientes com câncer, como parte de um tratamento multimodal (CORDEIRO; COELI, 2000; BLOCK; KOCH; MEAD, 2007). A recomendação para o consumo de altos níveis de ácidos graxos ômega 3 é baseado em culturas de células in vitro, modelos roedores e humanos de câncer, além de testes em cães com linfoma, tumores nasais, hemangiossarcoma e osteossarcoma (ROUDEBUSH, DAVENPORT, NOVOTNY, 2004; BLOCK, KOCH, MEAD, 2007).

Os pontos chave para a dieta dos pacientes do câncer envolvem limitar a quantidade de carboidratos solúveis a <25% da matéria seca do alimento, utilizando proteína de alta digestibilidade (acima de 40% - 50%), aumentando a arginina na dieta (que pode modular o sistema imune ou alterar a resposta neuroendócrina), e aumentar a gordura na dieta. Antioxidantes, como as vitaminas C e E, carotenoides, selênio, e glutamina, podem não só melhorar o metabolismo de proteínas, mas também melhorar a resposta do sistema imune. Entretanto, alguns oncologistas também acreditam que estes suplementos possam também proteger as células cancerígenas durante certos estágios da quimioterapia e radioterapia (D'ANDREA, 2005; MOSS, 2007).

10 BLOQUEIOS NEUROLÓGICOS E CIRURGIAS PARA DOR

Bloqueios neurológicos podem ser indicados para pacientes com dor não responsiva a tratamento com drogas, tendo maior retorno de tratamento naqueles pacientes com dor bem localizada, seja somática ou visceral (INCA, 2001).

Para pacientes com dor localizada ou que parece estar na distribuição de uma única raiz nervosa, o bloqueio neural pode ser considerado. O bloqueio é inicialmente executado com anestésico local, observando-se a resposta. Injeção de anestésico local mais corticosteroide pode promover alívio da dor por algumas semanas (INCA, 2001).

Neuroablação usando fenol, álcool, crioterapia ou lesão de radiofrequência é indicada quando a dor inicialmente melhora, mas depois recorre. Bloqueio neural comumente inclui bloqueio periférico, utilizado nos casos de dor somática e bloqueio autonômico (INCA, 2001).

Bloqueios de nervos periféricos ou raízes nervosas com substâncias neurológicas, de caráter definitivo, podem ser úteis durante certo período, porém hoje se sabe que estes podem evoluir na maioria das vezes para dores disestésicas, as chamadas neuropáticas.

Já os bloqueios de plexos, sejam eles anestésicos ou neurolíticos, podem provocar alívio do quadro algico, pelo menos no início.

Bloqueios de nervos cranianos podem ser efetivos em pacientes com tumores de cavidade oral e sem possibilidade de utilização da via oral para medicação ou alimentação (CORDEIRO; COELI, 2000).

10.1 Anestésicos locais

Anestésicos locais são utilizados para bloqueio local e regional, e podem ser uma boa alternativa para controle da dor (YAZBEK; MARTINS, 2011). São medicamentos estabilizadores de membrana, que geralmente aliviam dor neuropática, como a lidocaína, administrada via endovenosa ou subcutânea. Deve-se estar atento a riscos cardíacos, e o paciente não deve estar tomando antidepressivos tricíclicos (INCA, 2001).

Além dos anestésicos locais, os bloqueios perineurais e neuroaxial também podem ser realizados com opioides, α -2 agonistas, cetamina e esteroides, dentre outros fármacos (YAZBEK; MARTINS, 2011).

11 ACUPUNTURA

A acupuntura se originou na China e faz parte da medicina tradicional oriental. É uma modalidade dentro da MTC documentada milhares de anos atrás. Usa uma linguagem metafórica para descrever a fisiopatologia da doença e os padrões de tratamento (CANTWELL, 2010).

O conceito tradicional envolve o qi, traduzido como energia ou força da vida, que circula por todas as partes do corpo através de caminhos chamados meridianos. Até 350 pontos ao longo e em torno destes meridianos têm bioatividade aumentada e são chamados pontos de acupuntura. Praticantes da MTC discernem padrões de diagnóstico, que permitem a identificação da disfunção, desregulação ou esgotamento manifestada no indivíduo, orientação para tratamento e fornecimento de informações e prognóstico. O diagnóstico é obtido através da avaliação de vários parâmetros, incluindo história, exame físico, comportamento e interação ambiental. A seleção de ponto é individualizada com base em princípios da MTC. A acupuntura pode ser aplicada a partir de uma abordagem biomédica, embora os praticantes da MTC defendam os princípios e a filosofia para obter resultados mais eficazes (CANTWELL, 2010).

Anatomicamente, a maioria dos pontos está localizada em depressões palpáveis, em áreas de baixa resistência elétrica e alta condutância elétrica da pele. As áreas de maior bioatividade tendem a ocorrer em bifurcações de nervos ou onde nervos que penetram nos tecidos. Pontos motores (tipo I) são os mais comuns e existem onde nervos entram nos músculos. Pontos de tipo II estão localizados onde os nervos se cruzam na linha média dorsal e ventral do corpo. Pontos tipo III estão localizados na ramificação de nervos superficiais. Pontos de tipo IV estão localizados na parte tendinosa de órgãos de Golgi, onde nervos penetram nos tendões (GUNN, 1976).

A acupuntura inibe a transmissão nociceptiva, melhora o fluxo de sangue, inibe a inflamação, reduz a tensão muscular e espasmo, redefine os mecanismos proprioceptivos e posturas estruturais e afeta o sistema nervoso autônomo. O mecanismo pelo qual a acupuntura produz analgesia tem sido amplamente explorado desde a década de 1970. As ações da MTC são explicadas em grande parte pela ação neuro-humoral seguida por efeitos imuno-moduladores sobre os campos visceral e somático. A cascata de eventos parece ser neurofisiologicamente mediada por endorfinas e monoaminas a nível local, segmentar, e áreas suprassegmentais. A estimulação percutânea estimula as fibras sensoriais para causar reações

reflexas ao motoneurônio, agindo no tônus, vasculatura e ligamentos no nível segmentar. A estimulação $A\beta$ aferente também contribui para inibição local da nocicepção. Fibras nociceptivas C e $A\delta$ são estimulados, mas a transmissão não segue facilmente por causa da inibição por opioides endógenos, interneurônios inibitórios, processos proprioespinais, norepinefrina descendente e caminhos serotoninérgicos. A liberação de endorfinas também ocorre, mas é apenas um componente das mudanças que devem ocorrer para causar uma inibição nociceptiva. A bioquímica do sistema nervoso central provoca uma série de eventos envolvendo interações complexas dos opioides endógenos com a substância P, a acetilcolina, a serotonina, noradrenalina, GABA e outros neurotransmissores (CANTWELL, 2010).

A acupuntura é uma modalidade de tratamento antiga utilizada para uma variedade de doenças. Embora o princípio empírico que a governa seja largamente baseado na MTC, provas recentes (baseadas em princípios científicos e testes clínicos controlados) têm fornecido informações detalhadas sobre suas indicações clínicas e mecanismos neurofisiológicos. Ela é utilizada em oncologia para alívio da dor aguda e crônica, da náusea, linfedema e redução do inchaço cirúrgico, alívio da constipação e estímulo do apetite. Os tipos de tratamento seguem da inserção de agulhas finas até aquapuntura, eletroacupuntura, terapia com laser e moxabustão. Praticantes da MTC frequentemente combinam acupuntura com uso de fitoterápicos e dietoterapia (EISENBERG, DAVIS, ETTNER et al., 1998; LOONEY, 2010). A hipoalgesia da acupuntura é fortemente dependente dos pontos e do método de estimulação utilizado. Desta forma, a escolha dos pontos deveria ocorrer de acordo com o percurso do meridiano e da distribuição dos nervos que atravessam a área dolorida (DRAEHMPAEHL; ZOHMANN, 1994).

Acupuntura em suas diversas formas pode ser usada de forma independente ou incorporada em protocolos convencionais de analgesia e tem demonstrado efeito significativo sobre a hiperalgesia, dor neuropática, e estados de dor visceral. (CANTWELL, 2010) É necessário o cuidado de evitar inserir agulhas próximas a tumores e evitar uso de agulhas semipermanentes ou contas em pacientes neutropênicos ou com coagulopatias. Na medicina humana, como um grupo, pacientes com câncer são usuários frequentes de acupuntura e da MTC. Com isso, também se espera que os proprietários procurem meios semelhantes para seus animais de estimação, já que os efeitos colaterais dessas terapias são mínimos (MACPERSON, et al, 2001).

12 SEDAÇÃO TERMINAL

De acordo com o INCA (2001), a sedação terminal é uma opção terapêutica a ser usada quando outras estratégias falharam em aliviar adequadamente o sofrimento. O conhecimento, a habilidade e a experiência de quando, como e sob que circunstâncias prover sedação na morte iminente, capacitam o médico a praticar o cuidado humano e efetivo, sem ambiguidade moral indevida.

Nos casos raros onde os sintomas não podem ser adequadamente controlados com analgésicos ou outras medicações, ou quando o sofrimento existencial é intenso, podemos oferecer ao paciente e seus familiares a opção da sedação (INCA, 2001).

Sedação não é o objetivo principal da terapia dos pacientes, mas devido ao estresse e à exaustão causados por sintomas refratários, pacientes e seus cuidadores aceitam esse recurso na intenção de alcançar maior conforto (INCA, 2001).

Alguns comentários abordam a preocupação de que a sedação em pacientes em morte iminente, inevitavelmente aceleraria a morte e que esta prática, de fato, é uma forma de suicídio assistido ou eutanásia. Em oposição ao suicídio assistido ou eutanásia, a sedação é potencialmente reversível. Enquanto a sedação tem a intenção de produzir sonolência suficiente para aliviar o sofrimento, o suicídio assistido e a eutanásia usam a morte com esta finalidade. Além disso, não há evidências de que sedação em pacientes em morte iminente encurte a vida, quando praticada por médicos experientes e conscientes (INCA, 2001).

Assim, ao invés de ver a necessidade de sedação terminal como uma falha, o escopo do Cuidado Paliativo deveria ser alargado para incorporar a sedação terminal sob circunstâncias excepcionais, embora bem definidas. De acordo com esta visão, sedação terminal é um recurso tanto racional quanto de compaixão (INCA, 2001).

13 CONCLUSÃO

Diante dos dados sobre a ocorrência de dor em pacientes humanos e da semelhança das vias nociceptivas, pode-se concluir que grande parte dos animais com câncer sente dor e não recebe tratamento adequado.

O tratamento da dor se mostra de extrema importância não apenas por uma questão humanitária, mas também pelas alterações físicas e comportamentais que o estresse ocasionado pela dor causa. Especialmente em pacientes idosos, oncológicos, que já estão com a saúde comprometida, essas alterações podem causar uma degradação ainda mais rápida do estado geral, afetar a qualidade de vida e reduzir o tempo de vida deste paciente.

Além do tratamento do tumor em si e das comorbidades que estes pacientes podem apresentar, o tratamento da dor fornece conforto ao paciente, podendo inclusive influenciar o prognóstico e levar a uma melhor adesão do proprietário ao tratamento. Em muitos casos a dor não é tratada por falta de conhecimento sobre como reconhecê-la ou sobre como tratá-la de forma efetiva ou muitas é vezes negligenciada.

Escalas de dor e questionários são de grande valia no reconhecimento da dor e avaliação do tratamento. Elas podem auxiliar tanto médicos veterinários como a família ou cuidadores no sentido de manter o conforto e qualidade de vida do paciente, ou mesmo na decisão da eutanásia.

Diversos métodos farmacológicos podem ser utilizados na tentativa de aliviar a dor. As melhores alternativas vão depender do tipo de dor e das condições gerais do paciente, que deve ser avaliado como um todo.

Além desses, métodos alternativos, como os nutracêuticos e a acupuntura também podem ajudar a aliviar a dor, fornecer conforto ao paciente e melhorar a sua qualidade de vida.

REFERÊNCIAS

ALLARD, P.; MAUNSELL, E.; LABBE, J. et al. Educational interventions to improve cancer pain control: a systematic review. **Journal of Palliative Medicine**, Larchmont, v. 4, n. 2, p. 191-203, June 2001.

ALVES NETO, O. Progressão da dor aguda para a dor crônica. É possível evitar? **Dor é coisa séria**, São Paulo, v. 3, n. 4, p. 2-9 ago. 2007.

BARROS, N. Avaliação da qualidade de vida no paciente com dor. In: ALVES NETO, O. et al. **Dor: princípios e prática**, 4. ed., Porto Alegre: Artmed, 2010. cap. 33, p. 405-409.

BARNUNG, S. K.; TRESCHOW, M.; BORGBJERG, F. M. Respiratory depression following oral tramadol in a patient with impaired renal function. **Pain**, Amsterdam, v. 71, n. 1, p. 111-112. 1997.

BENNETT, D.; MORTON, C. A study of owner observed behavioural and lifestyle changes in cats with musculoskeletal disease before and after analgesic therapy. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, Glasgow, v. 11, n. 12, p. 997-1004, Dec. 2009.

BLANPIED, T. A.; CLARKE R. J.; JOHNSON J. W. Amantadine inhibits NMDA receptors by accelerating channel closure during channel block. **The Journal of Neuroscience**, Baltimore, v. 25, n. 13, p. 3312-3322. 2005.

BLOCK, K. I.; KOCH, A. C.; MEAD, M. N. et al. Impact of antioxidant supplementation on chemotherapy efficacy: a systematic review of the evidence from controlled trials. **Cancer Treatment Reviews**, London, v. 33, n. 5, p.407-418, Mar. 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **Cuidados paliativos oncológicos: controle da dor**, Rio de Janeiro: INCA, 2001.

BRAUN FILHO, J. L.; BRAUN L. M.; PRADO, F. Dor crônica pós-cirúrgica: como prevenir e quando atuar. **Dor é coisa séria**, São Paulo, v. 2, n. 3, p. 16-21, jun. 2006.

CANTWELL, S. L. Traditional chinese veterinary medicine: the mechanism and management of acupuncture for chronic pain. **Topics in Companion Animal Medicine**, New York. v.25, n. 1, p. 53-58, Feb. 2010.

CARACENI, A. et al. Gabapentin as an Adjuvant to Opioid Analgesia for Neuropathic Cancer Pain. **Journal of Pain and Symptom Management**, New York, v. 17, n. 6, p. 441-445, June 1999.

CORDEIRO, S. M.; COELI, M. Câncer e dor. In: BARACAT, F. F.; FERNANDES JR., H. J.; SILVA, M. J. **Cancerologia atual: um enfoque multidisciplinar**, São Paulo: Roca, 2000. p 366-375.

- COSSMANN, M; WILSMANN, K. M. Effect and side - effects of tramadol. **Therapiewoche**, Karlsruhe, v. 37, p.3475-3485. 1987.
- D'ANDREA, G. M. Use of antioxidants during chemotherapy and radiotherapy should be avoided. **CA: a Cancer Journal for Clinicians**, Local v. 55, n. 5, p. 319-321, Sept./Oct. 2005.
- DAWKINS, M. S. The science of suffering. In: MC MILLAN, F.D. **Mental Health and Well-being in Animals**, Ames: Blackwell, 2005. p. 47-56.
- DRAEHMPAEHL, D.; ZOHMANN, A. **Acupuntura no cão e no gato**: princípios básicos e prática científica. São Paulo: Roca, 1994. cap. 2.4, p. 15-46.
- DUQUE, J. C. M.; VALADÃO, C. A. A. Manejo da dor no paciente com câncer. In: DALECK, C. R.; DE NARDI, A. B.; RODASKY, S. (Org.). **Oncologia em cães e gatos**, São Paulo: Roca, 2008. p. 228-247.
- EISENBERG, E. et al. Efficacy and safety of non steroidal antiinflammatory drugs for cancer pain: a meta-analysis. **Journal of Clinical Oncology**, Alexandria, v. 12, n. 12, p. 2756-2765, Dec.1994.
- EISENBERG, D. M.; DAVIS, R. B.; ETTNER S. L.; et al. Trends in alternative medicine use in the US, 1990-1997: results of a follow up national survey. **The Journal of American Medical Association**, Chicago, v. 280, n. 18, p. 1569-1575, Nov. 1998.
- FANTONI, D. T.; MASTROCINQUE, S. Dor e analgesia em animais. In: ALVES NETO, O. et al. **Dor**: princípios e prática, 4. ed., Porto Alegre: Artmed, 2010. cap. 120, p. 1390-1407.
- FLÔR, P. B.; MARTINS, T. L.; YAZBEK, K. V. B. Avaliação da dor. In: FANTONI, D. T. **Tratamento da dor na clínica de pequenos animais**, Rio de Janeiro: Elsevier, 2011. cap. 9, p. 81-92.
- GAYNOR, J. S. Control of cancer pain in veterinary patients. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 38, n. 6 , p. 1429-1448, Nov. 2008.
- GAYNOR, J. S.; MUIR III, W. W. **Manual de controle da dor em medicina veterinária**, 2. ed., São Paulo: MedVet, 2009.
- GEBER, C.; BAUMGÄRTNER, U.; SCHWAB, R. Revised definition of neuropathic pain and its grading system: an open case series illustrating its use in clinical practice. **The American Journal of Medicine**, New York, v. 122, n. 10, p. 3-12, Oct. 2009.
- GOTTSCHALK, A. et al. The Role of the Perioperative Period in Recurrence After Cancer Surgery. **Anesthesia & Analgesia**, Baltimore, v. 110, n. 6, p. 1636-1643, June 2010.

GROND, S. et al. High-dose tramadol in comparison to low-dose morphine for cancer pain relief. **Journal of Pain and Symptom Management**, New York, v.18, n. 3, p. 174-179, Sept. 1999.

GRUBB, T. Chronic Neuropathic Pain in Veterinary Patients. **Topics in Companion Animal Medicine**, New York, v.25, n. 1, p. 45-52, Feb. 2010.

GUNN, C. C. et al. Acupuncture loci: a proposal for their classification according to their relationship to known neural structures. **American Journal of Chinese Medicine**, Garden City, v. 4, n. 2, p. 183-195, summer. 1976.

HAANPÄÄ, M. L. et al. Assessment of neuropathic pain in primary care. **The American Journal of Medicine**, New York, v.122, n. 10, p. 13-21, Oct. 2009.

INTERNATIONAL ASSOCIATION FOR THE STUDY OF PAIN. **Pain terms:** International Association for the Study of Pain, 2011. Disponível em: < http://www.iasp-pain.org/AM/Template.cfm?Section=Pain_Definitions >. Acesso em 19 dez. 2011.

JOSHI, G. P.; OGUNNAIKE, B. O. Consequences of inadequate postoperative pain relief and chronic persistent postoperative pain. **Anesthesiology Clinics of North America**, Philadelphia, v. 23, n. 1, p. 21-36, Mar. 2005.

JUTKOWITZ, A. Fisiopatologia da dor. In: MURTAUGH, R. J. **Tratamento intensivo em Medicina Veterinária**, São Paulo: Roca, 2008. cap. 21, p. 44-45.

KLAUMANN, P. R.; WOUK, A. F. P. F.; SILLAS, T. Patofisiologia da Dor. **Archives of Veterinary Science**, Curitiba, v. 13, n. 1, p.1-12, 2008.

LASCELLES, B. D. X. Supportive Care for the Cancer Patient. In: WITHROW, S. J.; VAIL, D. M. **Small Animal Clinical Oncology**, 4. ed., St Louis: Elsevier, 2007. cap. 16, p. 291-345.

LEE J. W. et al. Surgical Stress Promotes Tumor Growth in Ovarian Carcinoma. **Clinical Cancer Research**, Philadelphia, v.15, n. 8, p. 2695-2702, Apr. 2009.

LEPPERT, W.; ŁUCZAK, J.; OLIVER, D. Tramadol and cancer pain. **European Journal Palliative Care**, London, v. 9, n. 2, p. 49-51, Mar-Apr. 2002.

LOESER, J. D. Avaliação médica do paciente com dor. In: ALVES NETO, O.; COSTA, C. M. C.; SIQUEIRA, J. T. T.; TEIXEIRA, M. J. **Dor: princípios e prática**. 4. ed., Porto Alegre: Artmed, 2010. cap. 33, p. 405-409.

LORENZ, M. D.; E KORNEGAY, J. N. **Neurologia Veterinária**, 4. ed., Barueri: Manole, 2006. cap. 14, p. 345-349.

LOONEY, A. Oncology pain in veterinary patients. **Topics in Companion Animal Medicine**, New York, v. 25, n. 1, p. 32-44, Feb. 2010.

LYNCH, M. E. Antidepressants as analgesics: a review of randomized controlled trials. **Journal of Psychiatry and Neuroscience**, Ottawa, v. 26, n. 1, p. 30-36, Jan. 2001.

MACPERSON, H. et al. A prospective survey of adverse events and treatment reactions following 34.000 consultations with professional acupuncturists. **Acupuncture in Medicine: Journal of the British Medical Acupuncture Society**, London, v. 19, n. 2, p. 93-102, Dec. 2001.

MACRAE, W. A. Chronic pain after surgery. **British Journal of Anaesthesia**, Oxford, v. 87, n. 1, p. 88-98. 2001.

MARINANGELI, F. et al. Use of strong opioids in advanced cancer pain: a randomized trial. **Journal of Pain and Symptom Management**, New York, v. 27, n. 5, p. 409-416, May. 2004.

MELO, I. T. V.; PINTO FILHO. Dor no câncer. In: ALVES NETO, O.; COSTA, C.M.C.; SIQUEIRA, J. T. T.; TEIXEIRA, M. J. **Dor: princípios e prática**, 4. ed., Porto Alegre: Artmed, 2010. cap. 64, p. 792-803.

MARQUEZ, J. O. Dor neuropática. **Dor é coisa séria**, São Paulo, v. 2, n. 3, p. 13-15, jun. 2006.

MERCADANTE, S.; FULFARO, F. World Health Organization guidelines for cancer pain: a reappraisal **Annals of Oncology**, Dordrecht, v. 16, n. 4, p. 132-135, May. 2005.

MERSKEY, H; BOGDUK, N. **Classification of Chronic Pain**. 2. ed., Seattle, IASP Press, 1994.

MICH, P. M.; HELLYER, P. W. Métodos objetivos e categóricos para avaliar a dor e analgesia. In: GAYNOR, J. S.; MUIR III, W. W. **Manual de controle da dor em medicina veterinária**, 2. ed., São Paulo: MedVet, 2009. cap. 6 p. 78-109.

MORRIS, J; DOBSON, J. **Oncologia em Pequenos Animais**, São Paulo: Roca, 2007. cap. 6, p. 79-93.

MOSS, R. W. Do antioxidants interfere with radiation for cancer? **Integrative Cancer Therapies**, Thousand Oaks. v. 6, n. 3, p.281-292, Sept. 2007.

MUIR III, W. W. Fisiologia e fisiopatologia da dor. In: GAYNOR, J. S.; MUIR III, W. W. **Manual de controle da dor em medicina veterinária**, 2. ed., São Paulo: MedVet, 2009. cap. 2, p. 13-41.

MUIR III, W. W; GAYNOR, J. S. Comportamentos de dor. In: GAYNOR, J. S.; MUIR III, W. W. **Manual de controle da dor em medicina veterinária**, 2. ed., São Paulo: MedVet, 2009. cap. 5, p. 62-77.

OLIVEIRA, L. F. Fisiopatologia da dor crônica. In: FANTONI, D. T. **Tratamento da dor na clínica de pequenos animais**, Rio de Janeiro: Elsevier, 2011. cap. 6. p. 49-57.

- PAGE, G. G.; MCDONALD, J. S; BEN-ELIYAHU, S. Pre-operative versus postoperative administration of morphine: impact on the neuroendocrine, behavioural, and metastatic-enhancing effects of surgery. **British Journal of Anesthesia**, Oxford, v. 81, n. 2, p. 216-223, Feb. 1998.
- PISERA, D. Fisiologia da dor. In: OTERO, P. E. **Dor: Avaliação e Tratamento em Pequenos Animais**. São Paulo: Interbook, 2005. p. 30-74.
- RAPHAEL, J. et al. Cancer pain: Part 1: pathophysiology; oncological, pharmacological, and psychological treatments: a perspective from the British Pain Society Endorsed by the UK. **Pain Medicine**, Birmingham, v. 11, n. 5, p. 742-64, May. 2010.
- RATHMELL, J. P. et al. Acute post-surgical pain management: a critical appraisal of current practice. **Regional Anesthesia and Pain Medicine**, Secaucus, v.31, n. 4, p. 1-42, July/Aug. 2006.
- ROUDEBUSH, P; DAVENPORT, D. J.; NOVOTNY, B. J. The use of nutraceuticals in cancer therapy. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 34, n.1, p. 249-269, Jan. 2004.
- TEPPEMA, L. J. et al. Respiratory depression by tramadol in the cat: involvement of opioid receptors. **Anesthesiology**, Philadelphia, v. 98, n. 2, p. 420-427, Feb. 2003.
- TREEDE R. D. et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. **Neurology**, Minneapolis, v. 70, n. 18, p. 1630-1635, Apr. 2008.
- TZANNES, S; HAMMOND, M. F.; MURPHY, S. Owners perception of their cats quality of life during COP chemotherapy for lymphoma. **Journal of Feline Medicine & Surgery**, London, v. 10, n. 1, p. 73-81, Feb. 2008.
- VILLALOBOS, A. Quality-of-life Assessment Techniques for Veterinarians. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 41, n. 3, pag 519-529, May. 2011.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Cancer pain relief and palliative care**. Geneva: WHO, 1990.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO'S pain ladder**: World Health Organization, 1990. Disponível em:
< <http://www.who.int/cancer/palliative/painladder/en/> >. acesso em 20 dez. 2011.
- YAZBEK, K. V. B. **Avaliação da dor e da qualidade de vida em cães com câncer**. 2005. 114 f. Tese (Doutorado em Medicina Veterinária) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2005.
- YAZBEK, K. V. B.; MARTINS, T. L. Tratamento da dor oncológica. In: FANTONI, D.T. **Tratamento da dor na clínica de pequenos animais**, Rio de Janeiro: Elsevier, 2011. cap. 6. p. 49-57.