

O Papel dos Bloqueios Anestésicos no Tratamento da Dor de Origem Cancerosa *

Anesthetic Blocks to Treat Cancer Pain

Amaury Sanchez Oliveira, TSA¹; Henrique de Paiva Torres²

RESUMO

Oliveira AS, Torres HP - O Papel dos Bloqueios Anestésicos no Tratamento da Dor de Origem Cancerosa

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: Tradicionalmente os anesthesiologistas desenvolveram as técnicas de anestesia regional que hoje dominam. Para participarem do tratamento dos pacientes com dores crônicas, necessitam transferir os conhecimentos adquiridos, além das indicações cirúrgicas, indicando-os no momento correto, tornando-os úteis e eficazes, num atendimento que deve ser multidisciplinar. O objetivo deste trabalho é mostrar aos anesthesiologistas que os bloqueios anestésicos, no tratamento da dor crônica de origem cancerosa, para serem úteis e eficazes, devem ser indicados no momento correto inserindo-os como parte de um tratamento sistêmico, do qual deve-se participar ativamente.

CONTEÚDO: O uso correto do protocolo da Organização Mundial da Saúde proporciona diretriz para o controle da dor na maioria dos pacientes com moléstia cancerosa avançada. A eficácia desta abordagem é demonstrada nos seus três primeiros passos, com pequeno número de complicações. Contudo, há pacientes que experimentam efeitos colaterais indesejáveis aos medicamentos opióides sistêmicos e a presença de metástases ósseas e as neuropatias podem determinar efeitos deletéricos nesses pacientes. Técnicas invasivas são raramente indicadas, mas podem resultar em analgesia no tratamento das dores resistentes aos opióides quando usados adequadamente.

CONCLUSÕES: Bloqueios com agentes neurolíticos que exigiam alto grau de perícia dos anesthesiologistas são as últimas opções de tratamento quando as drogas sistêmicas não mantêm o efeito desejado ou produzem efeitos colaterais de difícil tratamento. Bloqueios anestésicos e injeção de drogas opióides por via subaracnóidea, têm lugar de destaque no tratamento da dor de origem cancerosa e devem ser considerados em situações específicas como parte de um tratamento multidisciplinar.

Unitermos: ANESTESIA, Regional; DOR, Crônica; câncer

SUMMARY

Sanchez AS, Torres HP - Anesthetic Blocks to Treat Cancer Pain

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Anesthesiologists have traditionally developed and mastered regional anesthetic techniques over the years. To help treating chronic pain, they need to transfer acquired know-how in addition to surgical indications, recommending procedures at the right time in a multidisciplinary approach. This research aimed at showing anesthesiologists that for anesthetic blocks to be useful and effective in treating chronic cancer pain, they have to be indicated in a timely manner, as part of a systemic approach where they need to play an active role.

CONTENTS: WHO guidelines provide adequate pain control to most patients with advanced cancer disease. Its first three steps confirm the efficacy of this approach, with a low incidence of complications. There are however patients who experience undesirable side effects of systemic opioids, and the presence of bone metastases and neuropathies may determine noxious effects on those patients. Invasive techniques are seldom indicated, but they may provide analgesia in the treatment of opioid-resistant pain when adequately indicated.

CONCLUSIONS: Neurolytic agent blocks, which require anesthesiologist skills, are the last treatment options when systemic drugs are unable to maintain desired effects or produce untreatable side effects. Anesthetic blocks and spinal opioids play an important role in the treatment of cancer pain and should be considered in specific situations as part of a multidisciplinary approach.

Key Words: ANESTHESIA, Regional; PAIN, Chronic: cancer

INTRODUÇÃO

Tradicionalmente os anesthesiologistas desenvolveram as técnicas de anestesia regional que hoje dominam. Para participarem do tratamento dos pacientes com dores crônicas necessitam transferir os conhecimentos adquiridos, além das indicações cirúrgicas, indicando-os no momento correto, tornando-os úteis e eficazes, num atendimento que deve ser multidisciplinar.

Dor é o sintoma prevalente experimentado por pelo menos 30% dos pacientes submetidos a tratamento oncológico, devido principalmente à doença metastática, e em mais de 70% dos pacientes com câncer avançado, o que pode ser estimado em mais de três milhões de pessoas no mundo, com dor e que precisam ser tratadas¹.

É sabido que empregando-se o Protocolo da Organização Mundial da Saúde (OMS) estabelecido em 1986, as síndromes dolorosas de origem cancerosa podem ser controladas em significativo número de pacientes, variando segundo autores de diferentes países, entre 71% e 100% dos casos²⁻⁴.

Mesmo seguindo os três primeiros e principais princípios básicos propostos pela OMS para o tratamento da dor oncológica

* Recebido do (Received from) CET/SBA Integrado de Campinas, Maternidade de Campinas, SP

1. Professor Associado da FCM/UNICAMP; Responsável pelo CET/SBA Integrado de Campinas - Maternidade de Campinas

2. Anesthesiologista do CET/SBA Integrado de Campinas e do Instituto do Radium de Campinas

Apresentado (Submitted) em 07 de janeiro de 2003

Aceito (Accepted) para publicação em 19 de março de 2003

Endereço para correspondência (Correspondence to)

Dr. Amaury Sanchez Oliveira

Av. Orosimbo Maia, 165 - 3º andar Centro

13023-910 Campinas, SP

E-mail: secan@terra.com.br

© Sociedade Brasileira de Anestesiologia, 2003

ca, muitos pacientes experimentam dor ou efeitos colaterais consideráveis relacionados aos opióides empregados pela via sistêmica, constituindo-se em potenciais candidatos aos bloqueios anestésicos, entre outras indicações que serão discutidas⁵.

O atual papel das técnicas invasivas na dor do câncer não está definido na literatura, apesar da longa tradição do seu emprego, devido à falta de trabalhos científicos objetivos, mostrando a sua relação com o alívio das dores e as complicações. Nos últimos 20 anos, houve diminuição significativa no seu emprego, pois, em 1980, 29% dos pacientes recebiam bloqueios nervosos ou neuroablativos contra somente 3,5% atualmente^{2,4}.

Inicialmente é necessário o diagnóstico e avaliação da dor que o paciente apresenta, identificando-se o seu local, a intensidade, etiologia e fisiopatogenia; verifica-se se a dor é em repouso ou em atividade bem como as alterações do sono que ela eventualmente causa. Na primeira avaliação é importante conhecer-se os analgésicos e as vias de administração que os pacientes estão recebendo ou que já receberam, sendo que, freqüentemente, verifica-se que etapas importantes foram perdidas. Os dados são obtidos pela anamnese, pelo exame físico e pela revisão dos exames complementares já solicitados. Como resultado, encontra-se uma variedade de síndromes dolorosas abrangidas sob o termo de dor cancerosa. As condições dolorosas mais comumente verificadas são as dores somáticas (ósseas e de tecidos moles), seguidas das viscerais e das dores chamadas de neuropáticas. Ressalta-se que a grande maioria dos pacientes experimenta mais do que um tipo de dor em locais diferentes, o que dificulta a indicação dos bloqueios regionais^{1,6,7}.

A intensidade da dor, além de orientar o tipo e dose de analgésico a ser empregado, serve para avaliação futura dos resultados obtidos. Já a localização da dor direciona a indicação do bloqueio anestésico.

ESCALA ANALGÉSICA DA OMS

Exceto em dores agudas e intensas nas quais o anestesiológico é capaz de intervir de forma eficaz, imediatamente, deve-se iniciar o tratamento da dor de forma gradual, seguindo-se o protocolo proposto pela OMS.

Este protocolo para o tratamento da dor no câncer é baseado em 3 passos principais, de um escalonamento progressivo de analgésicos, conhecido como escada analgésica da OMS. Os passos compreendem uma seqüência crescente, no que diz respeito à potência, de analgésicos não opióides e progredindo para os opióides, quando a dor for moderada ou intensa^{1,5}. A mudança de um passo para outro geralmente é devida à analgesia inadequada - ocasionada pelo aumento da dor - devida à progressão da doença e raramente aos efeitos colaterais dos medicamentos.

O conceito principal é que os medicamentos empregados nos 3 primeiros passos incluam drogas administradas pela via oral, em horários pré-determinados, obedecendo-se à farmacocinética das drogas, doses individualizadas basea-

das na idade, peso, estado físico, condições clínicas, doenças de base que possam alterar a eliminação das mesmas, além de efeitos colaterais que possam apresentar. Mais do que a intensidade da dor, são tratamentos iniciais inadequados que dificultam a abordagem proposta, sendo inclusive os pacientes rotulados erroneamente de portadores de "dor intratável".

1º Passo

O primeiro passo inclui o uso de analgésicos antiinflamatórios não-esteroidais (AINE), fármacos com estrutura química variada, que exercem atividade analgésica, antipirética e antiinflamatória e cuja eficácia manifesta-se em casos de dor de pequena e de média intensidade. Diferem entre si quanto à farmacocinética, potência analgésica e potência antiinflamatória, sendo ainda diferenciados em inibidores da Cox-1 e da Cox-2. Os AINE são considerados efetivos em várias síndromes dolorosas, como as metástases ósseas, e recentemente são aceitos como igualmente efetivos nas dores somáticas e viscerais, embora as últimas necessitem maiores doses de opióides após uma semana de tratamento⁹. São verificados efeito teto e efeitos colaterais freqüentes, o que limita o emprego destes medicamentos em altas doses e isoladamente, embora sempre devam ser associados aos analgésicos nos passos seguintes.

Os AINE são suspensos devido a efeitos adversos em uma minoria de casos. O uso profilático, embora discutido, de antiácido, inibidor da bomba de prótons e de antagonista H₂ não evita, mas reduz o risco das complicações, sendo usados freqüentemente.

Fatores de risco como envelhecimento, doença renal, gastrintestinal, hipovolemia e o uso concomitante de drogas como corticosteróides podem exacerbar os efeitos tóxicos dos AINE⁸⁻¹¹.

No curso de tratamento de 2.118 pacientes num período de 140.478 dias, os analgésicos não opióides foram usados isoladamente em 11% dos dias⁴.

2º Passo

Se a dor não for aliviada e for moderada, dá-se o 2º passo da escada analgésica. Este consiste em se acrescentar aos AINE os analgésicos conhecidos como opióides fracos (codeína, propoxifeno, tramadol).

A codeína é útil e vem sendo largamente empregada. Não apresenta efeito teto, embora seja obstipante e com moderado efeito emetizante com aumento da dose, sendo que a sua conversão em morfina pode ser bloqueada e seu efeito analgésico comprometido com o uso concomitante de fluoxetina e de cimetidina. O tramadol, que também é bastante empregado, além de atuar nos receptores opióides aumenta a liberação da serotonina (5HT), inibe a captação de noradrenalina (NE), bem como inibe a sensibilização dos receptores N-metil-D-Aspartato (NMDA). Tem menor efeito obstipante, mas pode causar náuseas, vômitos, sudorese e tonturas, sendo que, em altas doses, pode ser convulsivante¹¹.

Segundo Zech e col., o 2º passo foi empregado em 31% e o 3º passo em 49% dos dias de tratamento ⁴.

3º Passo

O 3º passo consiste em se administrar medicamentos opióides potentes. A morfina é a droga opióide potente de 1ª escolha no protocolo da OMS, freqüentemente empregada na dor do câncer. A biodisponibilidade da morfina pela via oral é baixa devido à intensa biotransformação decorrente da primeira passagem pelo fígado. Não apresenta dose-teto, sendo o limite de dose aquele que proporcionar alívio da dor, limitado pelos efeitos colaterais incontroláveis ou intoleráveis. Uma grande variação da dose média diária é relatada por diferentes centros. A dose média, contudo, fica entre 10 e 15 mg por via oral cada 4 horas ^{1,12}.

Na experiência do autor, a dose máxima mais comumente empregada pela via oral tem sido morfina 30 mg cada 4 horas, o que significa 180 mg ao dia, próximo ao verificado por Zech e col. ⁴, cuja dose máxima diária raramente ultrapassou 240 mg/dia, doses consideradas baixas. O uso da morfina associada aos AINE explica seu emprego em baixas doses, o que é verificado no nosso meio e em outros países.

Fatores determinantes do aumento das doses de morfina, que não ocorrem em número significativo de pacientes, dependem da progressão da doença, que determina aumento da dor, do mecanismo de dor e de respostas individuais.

O aparecimento de efeitos adversos pode limitar o uso de analgésicos opióides, sendo os mais comuns a anorexia, constipação, vômitos e boca seca. Alucinações e estados de confusão mental podem ocorrer, principalmente se associados a estados metabólicos decorrentes da moléstia terminal. Estes sintomas devem ser tratados profilaticamente desde a primeira prescrição da morfina.

Caso haja acentuado aumento na dose de morfina, pode haver rotação entre os opióides disponíveis como a metadona e a oxycodona.

O fentanil, por via transdérmica, venosa ou subcutânea, pode ser empregado e estas vias constituem novos passos a serem dados quando o tratamento pela via oral não for satisfatório.

O protocolo da OMS preconiza, em todos os passos descritos, o uso de medicamentos chamados de co-analgésicos e dos adjuvantes, sem os quais os analgésicos prescritos não alcançariam seus objetivos máximos.

MEDICAMENTOS - ANALGÉSICOS E ADJUVANTES

Os co-analgésicos mais empregados são os antidepressivos tricíclicos (amitriptilina), em baixas doses, indicados para dores neuropáticas e para a depressão; os anticonvulsivantes (clonazepam, carbamazepina e gabapentina), para as dores neuropáticas; os corticosteróides (dexametasona), para as compressões de plexos, nervos e quando há aumento da pressão intracraniana. Pode-se fazer uso também dos inibidores da reabsorção óssea que são indicados para as

metástases ósseas e hipercalemia (alendronato, pamidronato, calcitonina).

Os medicamentos adjuvantes são empregados para tratar sintomas que comumente acompanham as síndromes dolorosas ou para tratar os efeitos colaterais dos analgésicos empregados. Os mais comuns são: antiácidos, antieméticos, ansiolíticos, antagonistas H₂, hipnóticos, laxativos, neurolépticos. Os neurolépticos são úteis principalmente quando se usa a morfina, atuando como antiemético e antialucinégeno.

RESULTADOS DO TRATAMENTO

O consistente e sistemático uso das drogas descritas é a pré-condição para os bons resultados e o sucesso do tratamento da dor, pois os sintomas descritos que sempre ocorrem e os efeitos colaterais inviabilizam o tratamento, trazendo grande desconforto para os pacientes.

Pode-se concluir que o uso correto do protocolo da OMS possibilita prolongado controle da dor na grande maioria dos pacientes com síndromes cancerosas avançadas. Importante é o tratamento oncológico e o tratamento radioterápico que deve ser prestado a estes pacientes.

Mesmo seguindo os princípios básicos preconizados, um número significativo de pacientes continua sentindo dores ou, na tentativa de aliviá-las com aumento de doses, apresentam efeitos colaterais indesejáveis. Considerando-se como referência a casuística de Zech e col. ⁴, vê-se que 12% dos pacientes apresentaram dores intensas, apesar do tratamento proposto, o que significa um grande número, principalmente se o transportarmos para os milhões de casos existentes no mundo.

São principalmente pacientes com dores neuropáticas e/ou com metástases ósseas, sendo a última a causa mais comum de dor relacionada ao câncer. Embora as metástases ósseas não envolvam órgãos vitais, podem determinar grandes sofrimentos em prolongados períodos de sobrevivência. Fraturas ósseas, hipercalemia, *deficits* neurológicos, redução da atividade física são associadas às metástases ósseas, causando prejuízos na qualidade de vida dos pacientes. A dor é, geralmente, desproporcional ao tamanho, número e grau de envolvimento ósseo das metástases.

As metástases da doença cancerosa em geral invadem o tecido ósseo em 60% a 84% dos casos, sendo tão freqüentes como as metástases pulmonares e hepáticas, principalmente nos tumores de mama, próstata e de pulmão. Ocorrem fraturas devido ao aumento da fragilidade óssea em 8% a 30% dos casos. Este tipo de dor, devido à sua natureza intermitente e incidental, causada pela destruição óssea com desestabilização das vértebras e conseqüente compressão de raízes nervosas, responde mal ou reduz os bons resultados do tratamento sistêmico proposto ^{7,13}.

O principal tratamento das metástases ósseas é a radioterapia e, até que se atinja os seus objetivos, são necessários dias de tratamento. Neste momento, podem ser realizados bloqueios anestésicos de plexos ou regionais, para alívio de dores que podem ser agudas e intensas.

TÉCNICAS INVASIVAS COMPLEMENTARES

As técnicas invasivas podem ser usadas como complementação do tratamento geral já nas fases iniciais, sempre que houver dificuldades para o alívio da dor, promovendo alívio significativo, até que outras medidas surtam efeito. Quando os bloqueios anestésicos são eficazes, há diminuição da dose de analgésicos sistêmicos e, conseqüentemente, diminuição dos efeitos colaterais.

Na experiência de 10 anos relatada por Zech e col.⁴, vê-se que 8% dos pacientes foram submetidos a diferentes bloqueios anestésicos, 3% foram tratados com bloqueios usando-se agentes neurolíticos e 3% receberam opióides por via subaracnóidea.

A analgesia obtida pelos bloqueios dos nervos periféricos é relativamente eficaz quando as dores são localizadas, mas ocorrem falhas em regiões que recebem inervação múltipla. Contudo, vários locais são facilmente acessíveis e os bloqueios nervosos dessas regiões podem melhorar a qualidade de vida dos pacientes¹³.

Vários exemplos podem ser citados como: dor no ombro associada a metástases na escápula e na articulação escápulo-umeral tratada com cateter localizado no espaço supra-escapular¹⁴; dor intensa em criança devido a osteossarcoma, ocasionando dor somática e neuropática, tratada com bloqueio do plexo braquial contínuo¹⁵; dor devido a tumor de Pancoast com fratura óssea do úmero devido a metástases, tratada com bloqueio do plexo braquial contínuo pela via interescalênica¹⁶. Na casuística do autor, tumor de Pancoast comprimindo o plexo braquial e produzindo dor intensa em queimação no membro superior, que não respondia a doses repetidas de meperidina, é aliviada com bloqueio do gânglio estrelado; tumores na face produzindo dores que podem ser aliviadas com bloqueio do nervo trigêmeo ou dos seus principais ramos periféricos. Se 57% dos pacientes apresentam dor miofacial⁶, e sabendo-se que os bloqueios do ponto de gatilho são altamente eficazes neste tipo de dor, poder-se-ia realizá-los com mais freqüência. Referente ao uso de agentes neurolíticos, álcool e fenol, o seu emprego ainda é aceito na neurólise do plexo celíaco para os tumores do andar superior do abdômen. Outros bloqueios de plexos com fibras autonômicas simpáticas e parassimpáticas podem ser realizados com os agentes neurolíticos, como o do plexo hipogástrico superior para dores de tumores da cavidade pélvica^{17,18}.

Procedimentos ablativos quer cirúrgicos como cordotomia e hipofisectomia, quer químicos como álcool e fenol por via subaracnóidea, são reservados para pacientes terminais que apresentam grande intolerância à medicação sistêmica e raramente são realizados¹.

Quando a dor for múltipla e distribuída em várias regiões do corpo e a medicação sistêmica não está sendo eficaz, a analgesia intraespinhal tem sido indicada¹⁹ e na experiência relatada por Zech e col.⁴ ocorreu em 3% dos casos.

A literatura não define em que ponto do tratamento os opióides por via raquidiana devem ser prescritos a não ser para situações de intolerância e de resultados pouco satisfatórios com a medicação sistêmica, nem quais seriam os pacientes

ideais para o tipo de tratamento. Sabe-se que as melhores respostas à morfina espinhal são observadas nos casos de dores somáticas contínuas e nas dores viscerais que não sejam ocasionadas pela distensão intestinal. Já as dores ocasionadas pelo movimento, incidentais, ou dores ocasionadas por ulcerações cutâneas não respondem de forma tão favorável⁵.

Esta indicação foi freqüente no nosso meio nos anos que antecederam a comercialização da morfina para uso por via oral. Em 1990 foi publicado estudo retrospectivo do tratamento ambulatorial da dor de origem cancerosa com 290 pacientes, dos quais 144 receberam cateter peridural para a administração da associação morfina com bupivacaína, sendo que em 36 pacientes iniciou-se o procedimento já na 1ª avaliação. Foram colocados 350 catéteres no espaço peridural, sendo 240 tunelizados no espaço subcutâneo, com tempo de permanência que variou de 2 a 103 dias, sendo a dose empregada de 1 a 2 mg de cada 24 horas ou 12 horas na maioria dos casos²⁰. Outros autores apresentaram nesta época trabalhos semelhantes²¹.

O emprego das baixas doses de morfina pode ser explicado pela associação ao anestésico local, a bupivacaína a 0,25%, onde o opióide foi diluído. Além disto, a manutenção dos analgésicos antiinflamatórios, das drogas adjuvantes e as co-analgésicas devem ter influenciado para o significativo alívio das dores que foi verificado²⁰.

Mas há controvérsias quanto ao emprego desta técnica e o seu uso indiscriminado não é recomendado, não devendo ser empregada antes de esgotarem-se as possibilidades relatadas²¹.

Não há dúvidas de que estes pacientes são altamente beneficiados com o uso de pequenas doses de morfina injetada no espaço peridural ou no subaracnóideo, possivelmente associada com anestésico local ou com drogas adjuvantes como cetamina²² e a clonidina²³, quando há dores neuropáticas, aumentando os efeitos antinociceptivos e reduzindo a amplificação e prolongamento do estímulo doloroso na medula espinhal e da excitabilidade neuronal, pois atuam com diferentes mecanismos. Outras drogas como neostigmina, amitriptilina, benzodiazepínicos são propostas na literatura como adjuvantes para serem empregadas por estas vias²⁴.

A associação de morfina com a bupivacaína em baixas doses nas vias citadas tem sido proposta como o 4º passo da escada analgésica da OMS.

Evidentemente ocorreram na experiência do autor complicações, semelhantes às encontradas na literatura²⁵⁻²⁸, tais como obstrução do cateter, saída inadvertida do cateter, punção de duramáter, infecção de pele no local da exteriorização do cateter, principalmente quando não tunelizado, meningite e dor à injeção devido a fibrose que se forma no espaço peridural.

CONCLUSÕES

Além do momento ideal para a indicação dos opióides por via subaracnóidea, várias questões devem ser conhecidas, tais como a conversão das doses entre as diferentes vias de ad-

ministração e a síndrome de abstinência que pode ocorrer, as vias de administração peridural ou subaracnóidea, doses dos opióides e as drogas adjuvantes. Questões de como dar alta para um paciente que teve alívio das dores com um cateter via espinhal e a possibilidade do acompanhamento domiciliar.

Bloqueios anestésicos que exigiam alto grau de perícia com emprego de agentes neurolíticos foram colocados como últimas opções de tratamento quando as drogas sistêmicas não mantêm o efeito desejado ou produzem efeitos colaterais de difícil tratamento.

Bloqueios anestésicos e injeção de drogas opióides por via raquidiana têm lugar de destaque no tratamento da dor de origem cancerosa, desde que os anesthesiologistas se insiram no tratamento geral do paciente, indicando-os corretamente e no momento oportuno, não se limitando a receber indicações de terceiros.

with 3.5% of patients currently receiving nervous or neuroablative blocks as compared to 29% in 1980²⁻⁴.

An initial diagnosis is mandatory to evaluate patients' pain site, intensity, etiology and pathogenesis; it has to be identified whether the pain is at rest or in activity, as well as sleep changes it might cause. It is important to identify in the first evaluation analgesics and administration routes that patients are receiving or have already received and, very often, it is observed that important steps have been missed. Data are obtained by history, physical evaluation and review of already requested exams. As result, a series of pain syndromes hidden under the term cancer pain are found. Most common pain conditions are somatic pain (bones and soft tissues), followed by visceral pain and neuropathic pain. It has to be highlighted that most patients have more than one type of pain in different sites, making difficult the indication of regional blocks^{1,6,7}.

Pain intensity, in addition to guiding analgesic type and dose, is useful for future evaluation of results. Pain site guides the indication of anesthetic block.

Anesthetic Blocks to Treat Cancer Pain

Amaury Sanchez Oliveira, TSA, M.D.; Henrique de Paiva Torres, M.D.

INTRODUCTION

Anesthesiologists have traditionally developed and mastered regional anesthetic techniques over the years. To help treating chronic pain, they need to transfer acquired know-how in addition to surgical indications, recommending procedures at the right time in a multidisciplinary approach. This research aimed at showing anesthesiologists that for anesthetic blocks to be useful and effective in treating chronic cancer pain, they have to be indicated in a timely manner, as part of a systemic approach where they need to play an active role.

Pain is the major symptom referred by at least 30% of patients submitted to oncologic treatment, especially due to metastatic disease, and by more than 70% of advanced cancer patients. This may be translated into more than 3 million people worldwide with pain and who have to be treated¹.

It is known that by following WHO Guidelines established in 1986, cancer pain syndromes may be controlled in a significant number of patients, varying from 71% to 100% of cases, depending on the authors and the countries²⁻⁴.

Even following the first three and major basic WHO principles for treating cancer pain, several patients experience pain or major side effects related to systemic opioids and are potential candidates to anesthetic blocks, among other indications which will be discussed below⁵. Current role of invasive techniques is not yet defined in the literature, in spite of its long-term use, due to the lack of objective scientific studies showing their relationship with pain and complications relief. Its use has been a significantly decreased in the last 20 years

WHO ANALGESIC STAIR

Except for acute and severe pain when, the anesthesiologist is able to immediately and effectively intervene, pain should be gradually treated, following WHO's protocol.

This cancer pain treatment protocol is based on 3 major steps in a progressive analgesic scaling known as WHO analgesic stair. Steps involve an increasing potency sequence of non-opioids, progressing to opioids when the pain is moderate or severe^{1,5}. The move from one step to the other is in general dictated by inadequate analgesia - caused by increased pain - due to disease progression and seldom to drugs side-effects.

Major concept is that drugs used in the first three steps include oral drugs in predetermined times, according to drugs pharmacokinetics, customized doses based on age, weight, physical status, clinical conditions, baseline diseases which may change drug excretion, in addition to side-effects they may present. More than pain intensity, inadequate initial treatments impair the proposed approach and patients are even mistakenly labeled as "untreatable pain" patients.

1st Step

The first step involves non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs), drugs with different chemical structure with analgesic, anti-thermal and anti-inflammatory activity and effective for mild or moderate pain. They differ in pharmacokinetics, analgesic and anti-inflammatory potency and are further differentiated as Cox-1 and Cox-2 inhibitors. NSAIDs are effective for several painful syndromes such as bone metastasis, and have been recently accepted as equally effective for somatic and visceral pain, although the latter needs higher opioid doses after one week of treatment⁹. There are ceiling effects and frequent side-effects, which limit the use of

this drug alone and in high doses, although they should always be associated to analgesics in the next steps. NSAIDs are withdrawn for adverse effects in a minority of cases. Although questioned, the prophylactic use of antacids, protons pump inhibitors and H₂ antagonists does not prevent, but decreases the risk for complications and are commonly indicated.

Risk factors, such as aging, renal or gastrointestinal disease, hypovolemia and concomitant use of drugs, such as steroids, may exacerbate toxic NSAIDs effects⁸⁻¹¹. During the treatment of 2118 patients for a 140,478-day period, non-opioid analgesics were used alone in 11% of days⁴.

2nd Step

If pain is not relieved and is moderate, the second analgesic step is adopted. Weak opioids (codeine, propoxyphene, tramadol) are added to NSAIDs.

Codeine is useful and has been widely used. It has no ceiling effect although being obstipant and with moderate dose-dependent emetic effect. Its conversion to morphine may be blocked and its analgesic effect may be impaired by the concomitant use of fluoxetine and cimetidine. Tramadol, which is also widely used, in addition to acting on opioid receptors, increase serotonin release (5HT), inhibits norepinephrine uptake (NE) and N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors sensitization. It has a lower obstipant effect but may cause nausea, vomiting, sweating and dizziness. In high doses it may be convulsivant¹¹.

According to Zech et al., the second step was used in 31% and the third step in 49% of treatment days⁴.

3rd Step

The third step involves potent opioids. Morphine is the most potent opioid and is the first WHO's protocol choice, being widely used for cancer pain. Oral morphine bioavailability is low due to intense biotransformation occurred during its first pass through the liver. There is no ceiling dose and the limit is the dose that relieves pain, being however limited by uncontrollable or intolerable side-effects. A wide mean dose variation is reported by different centers. Mean oral dose, however, remains between 10 and 15 mg every 4 hours^{1,12}.

In our experience, maximum oral dose more commonly used has been 30 mg morphine every 4 hours, meaning 180 mg/day, close to what has been observed by Zech et al.⁴, whose maximum daily dose has seldom gone beyond 240 mg/day and was considered low. Morphine associated to NSAIDs explains its low doses and this was confirmed in our country and abroad.

Factors determining increased morphine doses, and not present in a significant number of patients, depend on disease progression which leads to increased pain, on pain mechanism and on individual responses.

Adverse effects may limit the use of opioids and the most common are anorexia, constipation, vomiting and dry mouth. There might also be hallucinations and mental confusion, es-

pecially if associated to metabolic states caused by terminal disease. These symptoms should be prophylactically treated since the first morphine prescription.

If there is a marked increase in morphine doses, an alternative could be the rotation of available opioids, such as methadone and oxycodone.

Transdermal, intravenous or subcutaneous fentanyl may also be used and these routes are further steps when oral treatment is unsatisfactory. Co-analgesics and adjuvants are prescribed by the WHO protocol in all steps, because prescribed analgesics would not reach their peak effect without them.

DRUGS - ANALGESICS AND ADJUVANTS

Most widely used co-analgesics are low dose tricyclic anti-depressants (amitriptyline) indicated for neuropathic pain and depression; anticonvulsivants (clonazepam, carbamazepine and gabapentine) for neuropathic pain; steroids (dexamethasone) for plexus and nerves compression, and when there is increased intracranial pressure. Bone reabsorption inhibitors are also indicated for bone metastasis and hypercalcemia (alendronate, pamidronate, calcitonin). Adjuvant drugs are used to treat symptoms frequently following painful syndromes or to treat analgesics side-effects. Most common are: antacids, anti-emetics, anxiolytics, H₂ antagonists, hypnotics, laxatives and neuroleptic drugs. Neuroleptic drugs are useful as anti-emetic and anti-hallucinogen, especially when morphine is used.

TREATMENT RESULTS

The consistent and systematic use of the above-described drugs is a pre-condition for good results and pain control success, because described symptoms and side-effects counterindicate the treatment and bring major discomfort to patients.

One may conclude that the proper use of the WHO protocol provides prolonged pain control in most patients with advanced cancer syndromes. What is important is the oncologic and radiotherapeutic treatment of those patients.

Even following basic concepts, a significant number of patients is still referring pain or, in an attempt to relief it with increased doses, present undesirable side-effects. Taking as reference the study of Zech et al.⁴ it is to be noticed that 12% of patients had severe pain regardless of the treatment proposed, which is a huge figure, especially if transposed to the millions of cases existing worldwide.

These are mainly patients with neuropathic pain and/or bone metastases, being the latter the most common cause of cancer-related pain. Although bone metastases do not involve vital organs, they may determine severe suffering during prolonged survival. Bone fractures, hypercalcemia, neurological deficits and decreased physical activity are associated to bone metastases, leading to impaired quality of life. Pain is, in general, disproportional to the size, number and level of bone involvement.

Cancer metastases in general invade bone in 60% to 84% of cases, being as frequent as lung and liver metastases, especially in breast, prostate and lung tumors. Fractures are caused by bone brittleness in 8% to 30% of cases. This type of pain, due to its intermittent and incidental nature and caused by bone destruction with vertebral instability and consequent nervous roots compression, has a poor response or decrease the good results of the proposed systemic treatment^{7,13}.

Radiotherapy is the major bone metastasis treatment and to reach its objectives several treatment days are needed. Right now, plexus or regional blocks are possible to relief acute or severe pain.

ADDITIONAL INVASIVE TECHNIQUES

Invasive techniques may complement general treatment already in the earlier stages, to promote significant relief until other measures produce their results, whenever there is difficulty to relief pain. When anesthetic blocks are effective, there is a decrease in systemic analgesic doses and, as a consequence, in side-effects.

In the 10-year experience reported by Zech et al.⁴, it was observed that 8% of patients were submitted to different anesthetic blocks, 3% were treated with neurolytic agent blocks and 3% received spinal opioids.

Peripheral nerves block analgesia is relatively effective for localized pain, but there are failures in regions receiving multiple enervations. However, several sites are easily accessed and nervous blocks of such regions may improve patients' quality of life¹³.

Several examples may be mentioned, such as: shoulder pain associated to scapula and scapular-humeral joint metastases treated with supra-scapular catheter¹⁴; severe pain in children due to osteosarcoma causing somatic and neuropathic pain treated with continuous brachial plexus block¹⁵; Pancoast tumor-related pain with humeral fracture due to metastases and treated with continuous interscalenic brachial plexus block¹⁶. In the author's series, Pancoast tumor compressing brachial plexus and producing severe burning pain in upper limbs, not responding to repeated meperidine doses, is relieved with stellate ganglion block; painful facial tumors may be treated with trigeminal or its major peripheral branches block. If 57% of patients refer myofascial pain⁶, and knowing that triggering point blockade is highly effective for this type of pain, these blockades could be used more often. Neurolytic agents alcohol and phenol are still accepted for celiac plexus neurolysis in upper abdomen tumors. Other blocks of plexuses with sympathetic and parasympathetic autonomic fibers may be induced with neurolytic agents, such as upper hypogastric plexus block for pelvic cavity tumors pain^{17,18}.

Ablative procedures, both surgical as cordotomy and hypophysectomy, and chemical such as spinal alcohol or phenol, are reserved for terminal patients with major intolerance to systemic drugs and are seldom performed¹.

Intraspinal analgesia has been indicated when there is multiple and distributed pain throughout the body and systemic drugs are ineffective¹⁹. In Zech et al.⁴ experience, these have been 3% of cases.

Literature does not define when spinal opioids should be prescribed, except for situations of systemic drugs intolerance or poor results, or who would be the ideal patients for this type of treatment. It is known that best spinal morphine responses are seen in continuous somatic pain and visceral pain not caused by bowel distension. On the other hand, in pain caused by movement, incidental pain or pain caused by skin ulcerations the results are not so good⁵.

This has been a frequent indication in Brazil in the years before oral morphine availability. A retrospective study was published in 1990 on the outpatient treatment of cancer pain in 290 patients; 144 patients received epidural catheter for the administration of morphine with bupivacaine and in 36 patients the procedure was started already after the first evaluation. Three hundred and fifty epidural catheters were inserted being 240 in the subcutaneous space for 2 to 103 days. The dose was 1 to 2 mg every 24 hours or 12 hours in most cases²⁰. Other authors have published similar studies at that time²¹. Low morphine doses may be explained by the association of 0.25% bupivacaine in which the opioid was diluted. In addition, the maintenance of anti-inflammatory analgesics, adjuvant and co-analgesic drugs might have contributed to the significant pain relief observed²⁰.

But there are controversies about the use of this technique and its indiscriminate prescription is not recommended. It should only be used when all reported possibilities are depleted²¹.

It is clear that those patients are highly benefited with the use of low epidural or spinal morphine doses, possibly associated to local anesthetics or adjuvant drugs such as ketamine²² and clonidine²³, when there is neuropathic pain, increasing anti-noxious effects and decreasing painful stimulation amplification and duration in the spinal cord and neuronal excitability, because they act through different mechanisms. Other drugs, such as neostigmine, amitriptyline and benzodiazepines are proposed by the literature as adjuvants to be administered through these routes²⁴.

The association of low dose bupivacaine and morphine by the above-mentioned routes has been proposed as the 4th step in the WHO analgesic stair.

Of course, in our experience, there have been complications similar to those reported by other authors²⁵⁻²⁸, such as catheter obstruction, inadvertent catheter displacement, dural puncture, skin infection at catheter exit site, especially when not tunnelized, meningitis and pain at injection due to epidural space fibrosis.

CONCLUSIONS

In addition to the optimal moment to indicate spinal opioids, several issues should be recognized, such as dose conversion among different administration routes and the withdrawal syndrome which may occur, epidural or spinal route,

opioid and adjuvant drugs doses. Issues on how to discharge patients who had their pain relieved by a spinal catheter and the possibility of home care should also be considered.

Anesthetic blocks, which require high skills in the use of neurolytic agents were placed as the last treatment options when systemic drugs no longer maintain the desired effect or produce difficult to treat side-effects.

Anesthetic blocks and spinal opioids have a major role in treating cancer pain, provided anesthesiologists are involved in the general treatment of patients, indicating them in a proper and timely manner and not being limited to receiving third party indications.

REFERÊNCIAS - REFERENCES

01. Bonica J, Ventafrida V, Twycross RG - Cancer Pain, em: Bonica J - The Management of Pain. Philadelphia, Lea & Febiger, 1990; 400-460.
02. Ventafrida V, Tamburini M, Carecni A et al - A validation study of the WHO method for cancer pain relief. *Cancer*, 1987;59: 850-856.
03. Stjernswärd J - WHO cancer pain relief programmed. World Health Organization, Geneva, Switzerland. *Cancer Surv*, 1998;7:195-208.
04. Zech DF, Grond S, Lynch J et al - Validation of World Health Organization Guidelines for cancer pain relief: a 10-year prospective study. *Pain*, 1995;63:65-76.
05. Mercadante S - Problems of long-term spinal opioid treatment in advanced cancer patients. *Pain*, 1999;79:1-13.
06. Twycross RG, Fairfield S - Pain in far - advanced cancer. *Pain*, 1982;14:303-310.
07. Grond S, Zech D, Diefenbach C et al - Assessment of cancer pain: a prospective evaluation in 2266 cancer patients referred to a pain service. *Pain*, 1996;64:107-114.
08. Mercadante S, Casuccio A, Agnello A et al - The analgesic effect of non steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in cancer pain due to somatic and visceral mechanism. *J Pain Symptom Manage*, 1999;17:351-356.
09. Schug SA, Zech D, Grond S et al - A long-term survey of morphine in cancer pain patients. *J Pain Symptom Manage*, 1992;7:259-266.
10. Mercadante S, Genovese G, Kargar JA et al - Home palliative care: results in 1991 versus 1988. *J Pain Symptom Manage*, 1992;7:414-418.
11. Teixeira MJ, Valle LBS - Tratamento Farmacológico da Dor, em: Teixeira MJ, Figueiró JAB - Dor: Epidemiologia, Fisiopatogenia, Avaliação, Síndromes Dolorosas e Tratamento. São Paulo, Grupo Editorial Moreira Jr, 2001;93-130.
12. Boisvert M, Cohen SR - Opioid use in advanced malignant disease: why do different centers use vastly different doses? A plea for standardized reporting. *J Pain Symptom Manage*, 1995;10: 632-638.
13. Mercadante S - Malignant bone pain: path physiology and treatment. *Pain*, 1997;69:1-18.
14. Mercadante S, Sapio M, Villari P - Supra scapular nerve block by catheter for breakthrough shoulder cancer pain. *Reg Anesth*, 1995;20:151-155.
15. Cooper MG, Keneally JP, Kinchington D - Continuous brachial plexus neural blockade in a child with intratavel cancer pain. *J Pain Symptom Manage*, 1994;9:277-281.
16. Sato S, Yamashita S, Iwain M et al - Continuous interescalene block for cancer pain. *Reg Anesth*, 1994;19:73-75.
17. Sanchez CA, Oliveira AS - Sistema Nervoso Autônomo e Síndromes Dolorosas, em Camargo AC - Dor: Diagnóstico e Tratamento. São Paulo, Rocca, 2001;171-182.
18. Oliveira AS, Sanchez CA - Bloqueio do plexo celíaco. *Rev Bras Anestesiol*, 1995;45: (Supl20):57-61.
19. Krames ES - The chronic intraspinal use of opioid and anesthetic mixtures for the relief of intractable pain: when all else fails! *Pain*, 1993;55:1-4.
20. Oliveira AS, Pavani NJ, Miyahira SA et al - Tratamento ambulatorial da dor de origem cancerosa com morfina peridural: estudo retrospectivo. *Rev Bras Anestesiol*, 1990;40: (Supl12): CBA130.
21. Plummer JL, Cherry DA, Cousins MJ et al - Long-term spinal administration of morphine in cancer and non-cancer pain: a retrospective study. *Pain*, 1991;44:215-220.
22. Yang CY, Wong CS, Chang JY et al - Intrathecal ketamine reduces morphine requirements in patients with terminal cancer pain. *Cancer J Anaesth*, 1996;43:379-383.
23. Eisenach JC, Pen DUS, Dubois M et al - Epidural clonidine analgesia for intractable cancer pain. *Pain*, 1995;61:391-399.
24. Rocha APC, Lemonica L, Barros GAM - Uso de medicações por via subaracnóidea no tratamento da dor crônica. *Rev Bras Anestesiol*, 2002;52:628-643.
25. Nitescu P, Sgoberg M, Appelgren L et al - Complications of intrathecal opioids and bupivacaine in the treatment of "refractory" cancer pain. *Clin J Pain*, 1995;11:45-62.
26. Nitescu P, Appelgren L, Linder LE et al - Epidural versus intrathecal morphine - bupivacaine: assessment of consecutive treatments in advanced cancer pain. *J Pain Symptom Manage*, 1990;5:18-26.
27. Cherry DA, Gourlay GK - CT contrast evidence of injectate encapsulation after long-term epidural administration. *Pain*, 1992;49:369-377.
28. Crul BJ, Delhaas EM - Technical complications during long-term subarachnoid or epidural administration of morphine in terminally ill cancer patients: a review of 140 cases. *Reg Anesth*, 1991;16:209-213.

RESUMEN

Oliveira AS, Torres HP - El Papel de los Bloqueos Anestésicos en el Tratamiento del Dolor de Origen Canceroso

JUSTIFICATIVA Y OBJETIVOS: Tradicionalmente los anesthesiologistas desarrollaron las técnicas regionales de anestesia que hoy dominan. Para participar del tratamiento de los pacientes con dolores crónicos, necesitan transferir los conocimientos adquiridos, además de las indicaciones quirúrgicas, indicándolos en el momento correcto, haciéndolos útiles y eficaces, a un atendimento que debe ser multidisciplinar. El objetivo de este trabajo es mostrar a los anesthesiologistas que los bloqueos anestésicos, en el tratamiento del dolor crónico de origen cancerosa, para que sean útiles y eficaces, deben ser indicados en el momento correcto, introduciéndolos como parte de un tratamiento sistémico, del cual se debe participar activamente.

CONTENIDO: El uso correcto del protocolo de la Organización Mundial de la Salud proporciona orientación para el control del dolor en la mayoría de los pacientes con molestia cancerosa avanzada. La eficacia de este abordaje es demostrada en sus tres primeros pasos, con pequeño número de complicaciones. Con todo eso, hay pacientes que experimentan efectos colaterales indeseables a los medicamentos opioides sistémicos y a la presencia de metástases óseas y las

neuropatías pueden determinar efectos deletéricos en esos pacientes. Técnicas invasivas son raramente indicadas, más pueden resultar en analgesia en el tratamiento de los dolores resistentes a los opioides, cuando usados adecuadamente.

CONCLUSIONES: *Bloqueos con agentes neurolíticos que exigían alto grado de pericia de los anesthesiologistas son las últimas opciones de tratamiento cuando las drogas sistémicas*

no mantienen el efecto deseado o producen efectos colaterales de difícil tratamiento. Bloqueos anestésicos e inyección de drogas opioides por vía subaracnóidea tienen lugar de destaque en el tratamiento del dolor de origen canceroso y deben ser considerados en situaciones específicas como parte de un tratamiento multidisciplinar.