

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO



FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

Fábia Soares Nicolini de Deus

DOR ONCOLÓGICA: o uso de opioides

São Paulo
2021

Fábia Soares Nicolini de Deus

DOR ONCOLÓGICA: o uso de opioides

Monografia apresentada à Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo como exigência parcial para conclusão do Programa de Residência Programa de Residência em Área Profissional em Medicina Veterinária (MEC) - Clínicas Médica e Cirúrgica de Pequenos Animais.

Residente: Fábria Soares Nicolini de Deus

Orientadora: Profa. Dra. Denise Tabacchi Fantoni

Área de concentração: Clínica Médica de Pequenos Animais

São Paulo

2021

RESUMO

O controle analgésico é um dos pilares do tratamento do câncer, pois a dor pode afetar seriamente a qualidade de vida dos pacientes, além de causar estresse e comprometer a resposta imune. Dentre as diversas classes empregadas na terapia multimodal, os opioides são amplamente empregados com segurança. Por isso, é importante determinar se estão correlacionados com debilidade imune e favorecimento de recorrência do tumor ou até metástases.

Alguns estudos já pesquisam tais possibilidades *in vitro* e *in vivo*, mas não há evidências suficientes para reconhecer o verdadeiro papel dos opioides no complexo microambiente tumoral, e estudos prospectivos randomizados ainda são necessários.

Palavras chave: dor oncológica, opioides, metástase

ABSTRACT

Analgesic control is one of the pillars of cancer treatment, as pain can seriously affect patients' quality of life, in addition to causing stress and compromising the immune response. Among the various classes used in multimodal therapy, opioids are safely broad. Therefore, it is important to determine whether they are correlated with immune weakness and favoring tumor recurrence or even metastases.

Some studies already investigate such possibilities in vitro and in vivo, but there is insufficient evidence to recognize the true role of opioids in the tumor microenvironment complex, and prospective randomized studies are still provided.

Keywords: cancer pain, opioids, metastasis

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

QUADROS

Quadro 1 – Fibras nervosas envolvidas na transdução da dor

Quadro 2- Tumores dolorosos mais comuns

Quadro 3- Escada de analgesia da Organização Mundial de Saúde (OMS)

Quadro 4- - Representação da patofisiologia dos mecanismos induzidos pela cirurgia que promovem sobrevivência e crescimento metastático das células tumorais (CT) liberadas no transoperatório. COX-2: cicloxigenase-2, EHH: eixo hipotálamo hipófise, HIF *hypoxia-inducible fator* (fator indutor de hipoxia), IL-6: interleucina-6, MMP: matriz metaloprotease, NF: *nuclear fator* (fator nuclear), Treg: linfócito T regulador, Th2: linfócito T *helper* 2, VEGF: *vascular endotelial growth fator* (fator indutor de crescimento do endotélio vascular).

LISTA DE ABREVIATURAS

AINEs: antiinflamatórios não esteroidais

AMPA: ácido α -amino-3-hidróxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico

CEC: carcinoma espinocelular

COX-2: cicloxigenase-2

CT: células tumorais

EHH: eixo hipotálamo hipófise

EVA: Escala Visual Analógica

GABA: ácido gamaminobutírico

HIF *hypoxia-inducible fator* (fator indutor de hipoxia)

IL-6: interleucina

MAPK :proteína quinase mitogênica ativada

miRNA: micro RNA

MMP: matriz metaloprotease

NF: *nuclear fator* (fator nuclear)

NK: *natural killer*

NMDA: N-metil-D-aspartato

NO: ácido nítrico

OMS: Organização Mundial de Saúde

RNA: ácido ribonucleico

SNC: Sistema nervoso central

SNP: Sistema nervoso periférico

Th2: linfócito T *helper* 2

Treg: linfócito T regulador

VEGF: *vascular endothelial growth factor* (fator indutor de crescimento do endotélio vascular)

SUMÁRIO

1.	Introdução	1
2.	Revisão de literatura	1
2.1	Fisiopatologia da dor	1
2.2	Avaliação da dor	5
2.3	O uso de opioides	6
2.3.2	Metástase	9
2.4	Opioid free.....	12
3.	Considerações finais	14

1. INTRODUÇÃO

O câncer é uma doença responsável por expressiva mortalidade e ainda maior morbidade em cães e gatos, sendo a dor um dos sintomas responsáveis por diminuir a qualidade de vida na maioria dos pacientes terminais. A prevalência da dor oncológica em pacientes veterinários é desconhecida, mas sabe-se que em humanos a ocorrência é de 30% ao diagnóstico inicial e 65-85% dos pacientes experienciam dor oncológica ao longo da história da doença (Fan, 2014).

A dor, seja de origem oncológica ou não, afeta qualidade de vida, funções vitais, metabolismo celular e imunidade; assim, o tratamento e alívio da dor deve ser uma prioridade clínica (Fan, 2014).

Os opioides são fármacos amplamente utilizados no tratamento da dor pois são muito seguros e possibilitam bom controle algico. Estudos *in vitro* e *in vivo* tentam correlacionar a maior ou menor ocorrência de metástase e recorrência de cânceres com o emprego de opioides, por depleção imune e alteração no microambiente tumoral, favorecendo sua proliferação e invasão nos tecidos adjacentes e à distância.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Fisiopatologia da dor

Dor é definida pela Associação Internacional para o Estudo da Dor (*International Association for the Study of Pain - IASP*) Uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a, ou semelhante àquela associada a, dano real ou potencial ao tecido Citar Fonte (IASP 2020; SBED, 2020). Cerca de 50% dos pacientes oncológicos humanos (e 75% nos estágios finais) são acometidos por dor. O câncer pode causar dor em qualquer fase da doença, mas a frequência e a intensidade da dor tendem a aumentar nos estágios mais avançados (Yazbek; Martins, 2011).

A dor no paciente oncológico geralmente se inicia por um estímulo agudo que progride até se tornar crônico. A dor aguda geralmente se correlaciona com infiltração tumoral, metástases, síndromes paraneoplásicas, cirurgias e procedimentos diagnósticos (Yazbek; Martins, 2011).

A dor aguda é aquela que ocorre pela sensibilização dos nociceptores, transdução pelas vias aferentes e percepção pelo córtex cerebral. Assim, inicia-se pela transformação do estímulo ambiental em potencial de ação, sendo transferidos do sistema nervoso periférico (SNP) para o sistema nervoso central (SNC)- esse potencial de ação segue pelas vias aferentes primárias até a medula espinhal, e depois até o córtex, por três tipos de fibras nervosas, classificadas de acordo com seu diâmetro, revestimento dos axônios e velocidade de condução: fibras C, fibras A-delta, e fibras A-beta e A-alfa (Fantoni; Mastrocinque, 2011; Klauman; Wouk; Sillas, 2008).

Quadro 1- Fibras nervosas envolvidas na transdução da dor

Fibras C	Pequeno diâmetro (0,4- 1,2 μm), amielinizadas e com baixa velocidade de condução.
Fibras A-delta	Diâmetro médio (2-6 μm), com mielinização discreta e velocidade de condução intermediária.
Fibras A-beta e A-alfa	Grande diâmetro (> 10 μm), intensa mielinização e alta velocidade de condução.

Fonte: Fantoni; Mastrocinque (2011).

Quando ocorre o trauma tecidual, os nociceptores são estimulados até atingir o limiar, isto é, ter capacidade de despolarizar o nociceptor e gerar o potencial de ação. Então, o impulso sofre transdução pelas fibras citadas, sofrendo modulação por substâncias alogênicas, como prostaglandina, serotonina, histamina, bradicinina e leucotrieno, liberadas através de processos inflamatórios e que são capazes de ativar e perpetuar o estímulo doloroso. O impulso é transmitido até o corno dorsal da medula (neurônios de primeira ordem), onde a comunicação interneurônios ocorre através de substâncias excitatórias (como glutamato, aspartato, substância P) ou inibitórias (como glicina, encefalina, serotonina, acetilcolina, noradrenalina e ácido gamaminobutírico- GABA). A maioria das substâncias excitatórias atua em receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) e ácido α -amino-3-hidróxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA). Através dos neurônios de segunda ordem o impulso é conduzido após modulação adequada para o SNC. A interrelação entre neurônio

espinhal, excitabilidade e inibição determina a mensagem que é transmitida aos centros supraespinhais. Há dois importantes sistemas de modulação, via NMDA e opióides, ambos distribuídos por todo SNC (Fantoni; Mastrocinque, 2011; Klauman; Wouk; Sillas, 2008).

Quando há estimulação persistente dos nociceptores, há redução do limiar de sua sensibilidade, gerando os fenômenos de alodinia e hiperalgesia, que persistem mesmo após resolução da lesão tecidual desencadeando o fenômeno de sensibilização periférica (Fantoni; Mastrocinque (2011). Assim, um crescimento neoplásico pode, por exemplo, inflamar, infiltrar, ulcerar e comprimir estruturas, sensibilizando a via nociceptiva.

No câncer, a dor, assim como nas demais doenças, pode ser classificada de acordo com a duração (aguda, crônica ou intermitente), intensidade (leve, moderada, intensa e excruciante), e de acordo com sua fisiopatologia: nociceptiva-se gerada pela ativação de nociceptores, de acordo com a via anteriormente descrita-, ou neuropática, se gerada a partir da alteração/ lesão neural. São exemplos de dor aguda no câncer, aquela que ocorre com o crescimento tumoral com liberação de substâncias inflamatórias. Já a dor neuropática no câncer pode ser observada em algumas situações tais como a invasão de nervos pela massa tumoral ou a própria quimioterapia. É descrita em pacientes humanos como uma dor em queimação, sensação de formigamento. Na veterinária, alodinia, hiperalgesia, lambertura em excesso e automutilação são manifestações clínicas sugestivas de dor neuropática (Yazbek; Martins, 2011; Fan, 2014).

Ainda, pode ser classificada em relação a sua origem como somática, visceral neuropática ou mista, sendo esta a mais frequente nos pacientes oncológicos. A dor somática decorre da invasão da neoplasia ou metástase em ossos, músculos e pele, além de processos cirúrgicos, síndromes pós radioterapia e pós quimioterapia. É descrita como uma dor contínua, bem localizada e que piora ao movimento. A dor óssea nem sempre correlaciona-se com a gravidade da alteração em imagem radiográfica, pois os nociceptores estão presentes em maior número no periósteo, e a distensão deste e expansão tumoral, microfraturas e liberação de substâncias alogênicas pela medula óssea são os principais mecanismos envolvidos na gênese da dor. Responde bem ao tratamento com antiinflamatórios não esteroidais (AINEs) e opioides, dependendo da intensidade da dor. Na doença metastática, a atividade

osteoclástica é a principal responsável pela dor óssea- o tratamento de eleição é a radioterapia, mas opioides, AINEs e bifosfonados são empregados também (Yazbek; Martins, 2011; Fan, 2014).

A dor visceral decorre da infiltração, compressão, distorção, isquemia e irritação dos órgãos internos nas cavidades, sendo caracterizada como difusa e em apertos. É tratada com AINEs, opioides, adjuvantes, técnicas de bloqueio e infusão de fármacos (Yazbek; Martins, 2011; Fan, 2014).

O quadro 2 traz alguns tumores mais comuns e como se correlacionam com cada tipo de dor:

Quadro 2- Tumores dolorosos mais comuns. CEC: Carcinoma espinocelular

Tipo de dor oncológica	Localização anatômica
Somática nociceptiva	Musculoesquelética: sarcomas ósseos e articulares, metástases no esqueleto axial (carcinoma), plasmocitoma ósseo. Craniofacial: cavidade oral (melanoma, fibrosarcoma, CEC), cavidade nasal (carcinoma, fibrossarcoma, CEC), crânio e órbita (ostecondrossarcoma multilobular), canal auricular (carcinoma) Reprodutor: carcinoma mamário inflamatório Tecido conectivo: mastócito, carcinoma de glândula apócrina, sarcoma de aplicação
Visceral nociceptiva	Urogenital: carcinoma de células de transição, carcinoma prostático, carcinoma renal Reprodutor: leiomiossarcoma uterino

	Gastrointestinal: carcinoma pancreático, carcinoma ou leiomiossarcoma intestinal Órgãos viscerais: carcinoma hepatocelular, hemangiossarcoma, carcinomatose
Neuropática	SNC: meningioma, astrocitoma Bainha neural periférica: tumor de plexo braquial Musculoesquelética: tumor de corpo vertebral com compressão do cordão espinhal

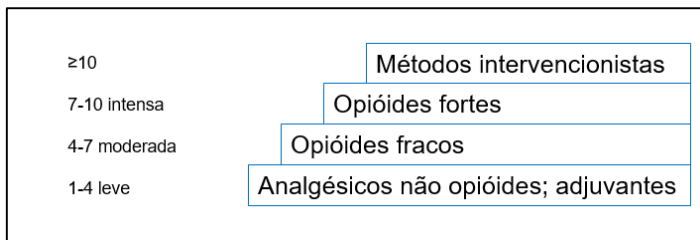
Fonte: Fan, 2014.

2.2 Avaliação da dor

Diversas escalas podem ser empregadas na avaliação da dor. A melhor é aquela com que o avaliador tenha mais prática, para oferecer resultados mais confiáveis. Ainda, é interessante que avaliação seja feita sempre pela mesma pessoa. Outra possibilidade interessante é que o tutor do animal também avalie, após instruído sobre o funcionamento da escala, pois passa maior parte do tempo com o paciente, e o médico veterinário geralmente o vê apenas durante a consulta, momento que pode ser muito estressante para o animal, e o comportamento pode ser alterado por fatores não correlacionados ao grau de dor. Duas escalas muito utilizadas são a Visual Analógica (EVA) e a numérica. Ambas são escalas lineares em que a dor é mensurada de 0 (ausência de dor) a 10 (dor intensa) (Fan, 2014).

A importância da avaliação e determinação adequadas do grau de dor implica em seu tratamento, já que para cada grau há grupos farmacológicos e condutas terapêuticas mais adequadas. O grau de dor varia de maior que zero a maior que 10 (para dores excruciantes). O Quadro 3 correlaciona o grau de dor com a conduta terapêutica mais adequada:

Quadro 3: escada de analgesia da Organização Mundial de Saúde (OMS)



Fonte: adaptado de <https://www.who.int/cancer/palliative/painladder/en/>

É importante ressaltar que essa escala não exclui o método de tratamento anterior, isto é, os degraus são cumulativos. Assim, por exemplo, no tratamento de uma dor intensa, utiliza-se analgésicos não opióides, adjuvantes e opióides fortes (Wiermann et al., 2014).

O tratamento da dor deve ser iniciado assim que sua presença for notada, independentemente do grau. Pensando no bem estar do paciente, a via de administração oral é preferida. Ainda, as medicações devem ser administradas “de horário”, isso é, com base no grau de dor e farmacocinética do medicamento, a frequência de administração estabelecida (Wiermann et al., 2014).

2.3 O uso de opioides

Os opioides são substâncias que agem em receptores opioides, a saber três reconhecidos tipos: μ , κ e δ . Há alguns subtipos destes receptores, como μ -1, que causa analgesia (principal efeito benéfico dos opioides), μ -2, depressão respiratória, náuseas, vômitos, constipação e euforia. Todos localizados no SNC, em sua maioria nos neurônios pré-sinápticos das fibras aferentes. O mecanismo de analgesia é através da redução da transmissão do impulso nervoso nas fibras tipo C e inibição pós sináptica dos neurônios que transmitem o potencial de ação da medula espinhal ao cérebro. Ao se ligar ao receptor, a molécula opioide faz com que haja inibição na liberação de glutamato, substância P e outros neurotransmissores excitatórios (Fan, 2014, Górnaiak, 2011; Lennon et al., 2012).

Opioides podem ser classificados em “fracos” e “fortes”, em relação à potência analgésica. Codeína e tramadol são considerados opioides fracos, e são utilizados para tratar dor oncológica moderada à fraca, podendo ser utilizados em doses mais baixas se associados a AINEs. Ainda, opióides fortes em doses mais baixas também são empregados para tratar dores de menor intensidade. No homem isso acaba

muitas vezes sendo feito pois a morfina é considerada o “padrão ouro” para o tratamento da dor, fato que advém pela familiaridade no uso, além de disponibilidade e custo (Caraceni et al., 2012).

Em 2017, os Estados Unidos da América declarou uma “crise de opioides”, referindo-se ao uso em larga escala de opioides nesse país, surgimento de dependência química e muitas mortes em decorrência deste emprego indiscriminado fora do hospitais. Embora, já ocorresse de forma menos intensa antes deste fenômeno, o emprego de técnicas e protocolos terapêuticos que não usem opioides tem sido realizado no mundo todo, inclusive na medicina veterinária (Thota et al., 2019).

O manejo do paciente oncológico sem opióides ocorre tanto no manejo da dor clinicamente como no período perioperatório por meio do emprego de anestesia *opioid free*. Assim, são empregadas técnicas de bloqueios regionais e tratamento multimodal culminando na eliminação do(s) opioide(s) do protocolo (Thota et al., 2019; Lavand’homme P; Estebe JP, 2018).

Algumas considerações em relação ao uso de opioide em humanos são:

- o uso de opioides gera o uso de opioides- o tratamento da dor pós operatória imediata é, geralmente realizada com opioide. Posteriormente, são prescritos novamente no controle álgico sob pretexto de melhorar a qualidade do cuidado;

- “paradoxo do opioide”- quanto mais opóide é administrado no transoperatório, maior requerimento destes posteriormente (devido à sensibilização do receptor e desenvolvimento de tolerância, o que leva ao fenômeno de hiperalgesia);

- administração de morfina repetidamente no pós operatório prolonga a dor, que pode tornar-se crônica em modelos animais (por volta do terceiro dia);

- 75% dos usuários de heroína afirma ter feito o primeiro uso de opioide por prescrição, e após isso surgiu a dependência química;

- 88% das mortes relacionadas ao uso de opioides ocorre nas primeiras 24 horas pós operatórias, por depressão respiratória, especialmente em obesos (Thota et al., 2019; Lavand’homme P; Estebe JP, 2018).

2.3.1 A escolha do opioide

Algumas considerações são importantes na escolha do opióide a ser utilizado: o grau de dor, presença de comorbidades, falência nas vias de metabolização e

excreção e o tipo de tumor. O grau de dor correlaciona-se com a potência analgésica do opioide (Yazbek; Martins, 2011); alguns opioides tem fase I de metabolização hepática mínima ou ausente, como a morfina, hidromorfona e oximorfona. Assim, possíveis interações com outros fármacos metabolizados via citocromo P-450 são improváveis, tornando estes fármacos os de eleição para pacientes com falência hepática ou que fazem uso com outras drogas que utilizam esta via de metabolização. Os opioides que não passam pela fase I de metabolização e os metabólitos ativos dos outros opioides (fentanil, oxicodona, hidrocodona, codeína, metadona e tramadol) sofrem glicuronidação e eliminação renal. Alguns desses metabólitos são ativos, outros inativos mas neurotóxicos. Para pacientes em falência renal, estes devem ser utilizados com cautela. Metadona é uma excelente opção para pacientes em falência renal, pois seus metabólitos são predominantemente inativos e não são eliminados pela urina (Bruera; Paice, 2015).

Se um paciente faz uso de opioide em dose estável com bom controle analgésico e desenvolve sedação posteriormente, é importante checar se não está em processo de falência hepática ou renal, além de se algum novo medicamento foi inserido no tratamento, principalmente hipnóticos, antiistamínicos, antidepressivos e anticonvulsivantes. Aproximadamente 80% dos pacientes humanos que fazem uso de opioide no manejo da dor oncológica necessitam de pelo menos uma troca no fármaco empregado, principalmente quando ocorre pobre controle algico e neurotoxicidade induzida por opioide. Os principais achados clínicos no segundo caso são sedação, mioclonia, hiperalgesia (localizada ou generalizada), delírio (confusão, alucinação, desorientação, agitação psicomotora). Outros efeitos colaterais mais comuns são náusea e constipação, e o clínico que prescreve estes medicamentos deve antecipar-se ao surgimento dos sintomas, prescrevendo dietas laxativas, laxantes e antieméticos. A sedação é frequente no início do tratamento, ajuste de dose ou na troca de opioides. A depressão respiratória é um efeito raro mas ameaçador à vida. Pode ser resultante de dose excessiva, falência renal ou hepática, interações farmacocinéticas ou farmacodinâmicas com outras substâncias (Bruera; Paice, 2015).

Ainda não se sabe qual o real efeito dos opioides nos diferentes tipos de tumor. Alguns autores postulam que podem facilitar o crescimento tumoral por

imunossupressão, outros estudos evidenciam que a morfina pode acelerar ou suprimir o crescimento por diferentes mecanismos, dependendo da concentração no sítio tumoral e tempo de exposição, podendo induzir angiogênese, expressão de diversos genes e apoptose (Gach, Wyrębska, Fichna, 2011; Kawase et al., 2002).

2.3.2 Metástase

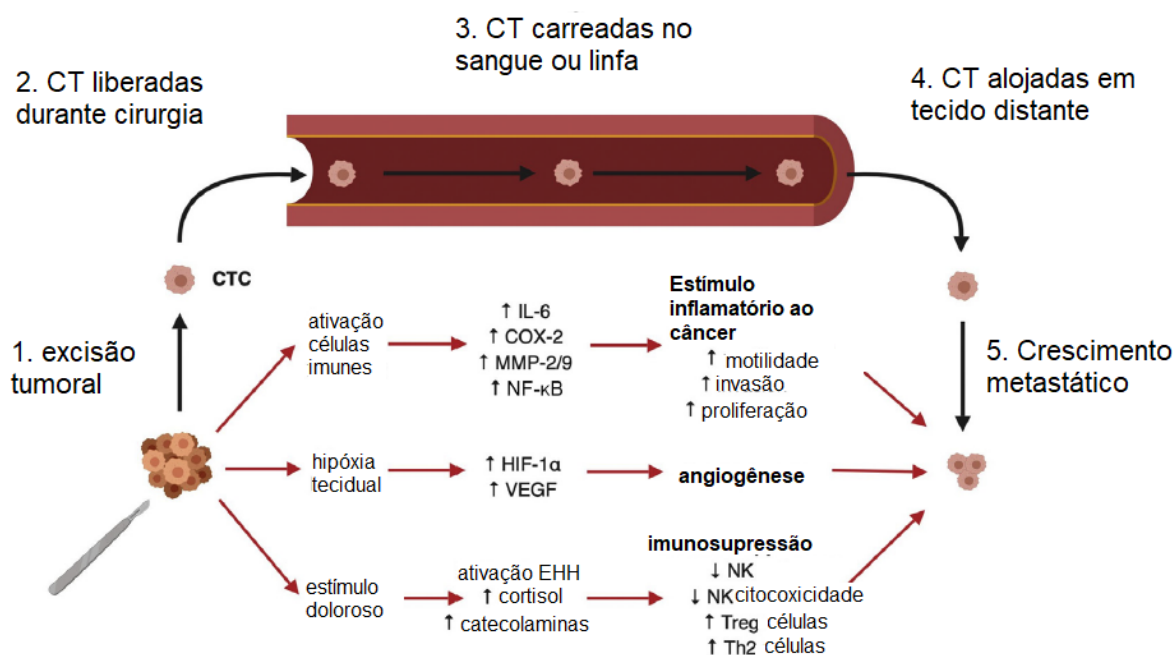
A metástase tumoral é um processo complexo, que depende da angiogênese e invasão tumoral. Para que ocorra metástase a partir de um tumor primário, a célula neoplásica deve destacar-se do tumor primário, invadir e migrar aos tecidos adjacentes, infiltrar-se e sobreviver na corrente sanguínea, aderir e atravessar capilares sanguíneos e sobreviver em um tecido estranho ao de sua origem. As principais vias de disseminação são linfática e hematogênica. Outras vias menos frequentes são linfo-hematogênica, canalicular e transcelômica (Zuccari et al., 2017).

A cirurgia é uma etapa terapêutica importante para a grande maioria dos cânceres. Quimioterapia, hormonioterapia e radioterapia são aliados importantes em muitos tratamentos, mas a remoção cirúrgica é o tratamento que oferece a melhor perspectiva prognóstica. As células cancerígenas coexistem com as células “normais” em um microambiente complexo, com regulação do sistema imune, matriz extracelular, citocinas, quimiocinas, dentre outros. A intervenção cirúrgica induz respostas neuroendócrinas, metabólicas e de expressão de citocinas, além do trauma tecidual. Consequentemente a esse estresse, há uma inibição transitória perioperatória da função imune, como atenuação da resposta de linfócitos *natural killer* (NK). A quebra do microambiente cria condições que permite não só a sobrevivência das células tumorais, mas também progressão, proliferação e espalhamento das células residuais (Exadaktylos et al., 2006; Wall et al., 2019).

A recorrência do tumor é influenciada por vários fatores, como tempo até a cirurgia, técnica cirúrgica, órgão primariamente afetado, estadiamento da doença e agressividade do tumor. Em relação à técnica cirúrgica, correlaciona-se com: proliferação de células residuais, metástase no linfonodo ou em órgãos distantes a partir de células liberadas antes ou durante o procedimento, semeadura em cavidades corporais (como peritônio). Ainda, o procedimento cirúrgico acarreta em inflamação, hipóxia tecidual, angiogênese e imunossupressão, que podem acarretar

em transição epitélio-mesenquimal (onde células epiteliais adquirem fenótipo mesenquimal- por perda ou expressão reduzida de marcadores de células epiteliais e aumento da expressão de marcadores mesenquimais-, permitindo invasão do estroma adjacente e migração, facilitando a ocorrência de metástase) (Wall et al., 2019; Zuccari et al., 2017). O Quadro 4 traz um esquema das etapas envolvidas no crescimento metastático por fatores induzidos pela cirurgia e potencialmente pela anestesia e eventos perioperatórios, como hipotermia e transfusão sanguínea. Depois da cirurgia há uma etapa pró-inflamatória, com citocinas inflamatórias como a IL-6 e angiogênese (promovida, dentre outros, pela VEGF) em que a habilidade do sistema imune em reconhecer células tumorais está diminuída. O estresse causado pela cirurgia ativa o eixo hipotálamo hipófise, aumentando a liberação de cortisol e catecolaminas, que diminuem em número e atividade antitumoral de células NK, linfócitos T CD8+ e aumentam a proliferação de linfócitos T *helper* e Th2, que tem ação pró-tumoral (Wall et al., 2019).

Quadro 4- Representação da patofisiologia dos mecanismos induzidos pela cirurgia que promovem sobrevivência e crescimento metastático das células tumorais (CT) liberadas no transoperatório. COX-2: cicloxigenase-2, EHH: eixo hipotálamo hipófise, HIF *hypoxia-inducible fator* (fator indutor de hipoxia), IL-6: interleucina-6, MMP: matriz metaloprotease, NF: *nuclear fator* (fator nuclear), Treg: linfócito T regulador, Th2: linfócito T *helper* 2, VEGF: *vascular endotelial growth fator* (fator indutor de crescimento do endotélio vascular).



Fonte: adaptado de Wall et al., 2019.

A apoptose geralmente está desregulada nas células neoplásicas, e a morfina induziu em experimentos apoptose em células endoteliais humanas e em linfócitos T e macrófagos. Em altas concentrações, induziu apoptose em linhagens tumorais (Gach, Wyrębska, Fichna, 2011; Kawase et al., 2002). Gupta et al. (2002) mostraram que *in vitro* a morfina promove proliferação endotelial vascular e angiogênese, e *in vivo* esse modelo aplicou-se em um tipo de tumor mamário em humanos; além de promover ativação de VEGF (*vascular endotelial growth fator* -fator indutor de crescimento do endotélio vascular). Apesar disso, como seria razoável supor, a naloxona (antagonista opioide), não inibiu a atividade pró-angiogênica da morfina, indicando que esse efeito não é mediado pelo receptor opioide. Foi-se então postulado que essa atividade angiogênica é correlacionada à MAPK (proteína quinase mitogênica ativada) e à via do óxido nítrico (NO). Tratamento crônico com morfina aumenta as concentrações de NO sintase, NO e COX-2 em rins de ratos, e

a prostaglandina E-2 resultante também promove angiogênese e progressão tumoral. Ainda, a morfina promove maior expressão de COX-2 em células tumorais do que em células endoteliais saudáveis. Por outro lado, a coadministração de inibidores de COX-2, celecoxibe, preveniu a angiogênese e crescimento tumorais (Gach, Wyrebska, Fichna, 2011; Gupta et al. 2002).

Já se foi estudado e estabelecido também que alguns tipos tumorais em humanos, como o tumor de pulmão de células não pequenas (80% dos cânceres pulmonares, correspondendo a diversos tipos), apresentam expressão aumentada do receptor μ opioide, e portanto ao fazer uso dessa classe de fármacos pode-se estimular a proliferação dessas células. O mesmo grupo utilizou naltrexona (para não haver reversão dos efeitos analgésicos) concomitantemente e houve diminuição da proliferação e extravasamento tumoral transendotelial, inibindo também a angiogênese tumoral (Lennon et al., 2012).

2.4 Opioid free

A anestesia *opioid free* é por definição uma técnica em que nenhum opioide é utilizado no transoperatório por via sistêmica, neuroaxial ou intracavitária. As metas são prevenir depressão respiratória, rigidez muscular central, fraqueza de músculos faríngeos, respiração obstrutiva, inotropismo negativo, náusea, vômito, íleo paralítico ou constipação, retenção urinária, tolerância e dependência química, tontura ou sonolência excessiva (Sultana; Torres ; Schumann , 2017; Connolly; Buggy, 2016).

Alguns estudos mais recentes sugerem que o uso de opioides em pacientes com câncer pode aumentar a incidência de recorrência e metástase. Como esses eventos podem muitas vezes culminar com agravamento da doença e óbito do paciente, há grande interesse em desenvolver técnicas analgésicas e anestésicas que diminuam sua ocorrência (Connolly, Buggy, 2016). Estudos comparativos entre anestésias com opioides e outras técnicas começaram a evidenciar pior prognóstico em pacientes no primeiro grupo, além de evidências que certos tipos de tumores tenham expressão aumentada pelo uso de opioides. (Exadaktylos et al., 2006; Lennon, 2012). Ainda, comparando-se grupos em que houve bloqueio local adicional com grupo em que “somente” foi realizado anestesia geral e analgesia endovenosa, a ocorrência de metástase no primeiro grupo foi menor (Bar-Yosef et al., 2001).

O propofol é um sedativo hipnótico comumente usado na indução da anestesia. Estudos *in vitro* mostram que ele tem efeitos antiinflamatórios e estimulam a resposta imune, o que pode ser benéfico em pacientes com câncer, evitando a recorrência e metástase. Ainda, *in vitro* foi evidenciado que regula diminuindo a expressão e transferência de micro RNA (miRNA) de vários tipos tumorais, que são materiais genéticos que regulam a etapa pós transcricional e poderiam estar correlacionados com oncogênese e resistência à quimioterápicos (Jiang et al., 2018; MacDonagh et al., 2015).

Os agentes anestésicos inalatórios são comumente empregados na anestesia geral, e dentre eles, o isoflurano tem emprego massivo na medicina veterinária. Sabe-se que tem efeito na modulação do sistema imune, mas não é conhecido ainda se ativa ou inibe as vias, assim como os desdobramentos clínicos disso é desconhecido. Agem através de diversos alvos celulares, como receptores GABAérgicos, glicina, acetilcolina e serotonina presentes nas células do sistema imune (como neutrófilos, macrófagos e NK) (Wall et al., 2019).

Em três estudos, comparou-se o soro de pacientes humanos que seriam submetidos à ressecção tumoral antes da anestesia e após utilizar-se propofol + analgesia por bloqueio paravertebral versus sevoflurano + analgesia endovenosa por opioide, em estudos randomizados prospectivos, e evidenciou-se que os marcadores de atividade de NK (citotoxicidade) e a própria expressão de NK mantiveram-se normais no primeiro grupo, e apoptose manteve-se na mesma taxa no primeiro grupo mas ocorreu em menor proporção na mensuração pós anestésica no grupo que utilizou-se anestésico inalatório e opioide (Buckley et al., 2014; Jaura et al., 2014; Xu et al., 2016).

A anestesia local pode promover analgesia transcirúrgica e pós operatória, por bloqueio regional e/ou neuroaxial. Diversos benefícios decorrem do emprego desta técnica: menor atenuação da resposta imune, preserva a resposta imune inata; por reduzir o estímulo nervoso transmitido, menores doses de opioides são requeridas, assim como possivelmente de anestésico inalatório; de acordo com os estudos citados, possivelmente correlaciona-se com menor recorrência do tumor e metástase (Wall et al., 2019). Em outro estudo prospectivo randomizado, cortisol sérico e insulina foram mensurados antes e depois da cirurgia em dois grupos, sendo que no primeiro utilizou-se técnica de bloqueio regional (epidural) e no segundo também

utilizou-se anestésico inalatório e opioide. Dentre os parâmetros mensurados, apenas IL-17 estava aumentado no segundo grupo, e por isso se conclui que o bloqueio regional por anestesia epidural atenua o estresse, mas não a resposta inflamatória (Wall et al., 2019; Fant et al., 2013)

Os AINEs tem efeito antitumoral pela inibição da COX e outros mecanismos ainda pouco estudados e elucidados, como alteração na expressão de NF- κ B (fator de transcrição correlacionado à expressão de vários genes ligados à resposta inflamatória) e proteínas sinalizadoras (como receptor de fator de crescimento epidérmico) (Wall et al., 2019). Estudos correlacionam aspirina com prevenção no câncer colorretal, além de o uso regular de AINEs aumentou a sobrevida sem recorrência do câncer (Rigas, Tsioulis, 2015). Apesar de bem estruturado e com grande espaço amostral, um estudo não conseguiu correlacionar menor recorrência de câncer com uso pós diagnóstico de AINE, mas nesse mesmo estudo o uso preventivo teve efeito benéfico (Cronin-Fenton et al., 2016; Wall et al., 2019).

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A maior parte das evidências correlacionando o uso de opioides e metástase vem de estudos *in vitro* e *in vivo* retrospectivos, portanto ainda sem bom nível de evidência. Ainda os estudos *in vivo* bem delineados não conseguem utilizar apenas opioide para realizar as mensurações no soro, sendo o emprego do anestésico inalatório um viés nessa análise. E mesmo que fosse possível, as mensurações de atividade celular e mediadores inflamatórios são de grande valia, mas uma etapa muito inicial na análise do microambiente tumoral e comportamento das células remanescentes pós ressecção, assim como a resposta imune complexa decorrente. Portanto, não é possível afirmar que uma anestesia *opioid free* seja melhor recomendada a pacientes oncológicos para evitar ou postergar a ocorrência de metástases.

Fatores inerentes ao tumor são melhor caracterizados e correlacionados com a ocorrência de metástase (como estadiamento e outros mencionados na revisão de literatura) do que fatores analgésicos e anestésicos.

Dos estudos analisados, não há padronização de dose, via de administração ou modelo experimental, o que pode interferir fortemente nos resultados, já que em muitos estudos havia diferença de resposta, podendo ser deletéria ou positiva, a

depende da dose ou se o estudo foi feito *in vitro* ou *in vivo*. Para conclusões adequadas ainda é necessário realizar ensaios clínicos randomizados prospectivos-bem delineados, pois seria antiético tratar a dor em um grupo e em outro não. Ainda, tipos tumorais distintos constituem-se em doenças diferentes, e o estadiamento clínico por hora mostra-se como principal determinante de evolução e metástase do que a terapia algica.

A terapia analgésica multimodal é a melhor opção terapêutica no tratamento da dor oncológica, e por isso deve ser empregada com conhecimento e buscando-se a menor dose eficaz, minimizando o surgimento de efeitos colaterais indesejáveis. Os opioides são fármacos muito seguros e com ampla utilização, e na falta de evidência que comprove que há malefício importante em seu uso, deve continuar sendo empregado quando com indicação.

REFERÊNCIAS

Bar-Yosef S, Melamed R, Page GG, Shakhar G, Shakhar K, Ben-Eliyahu S. Attenuation of the Tumor-promoting Effect of Surgery by Spinal Blockade in Rats. *Anesthesiology*. 2001. 94: p. 1066-73.

Bruera E, Paice JA. Cancer Pain Management: Safe and Effective Use of Opioids. In: American Society of Clinical Oncology Educational Book. 2015. P. 593-9.

Buckley A, McQuaid S, Johnson P, Buggy DJ. Effect of anaesthetic technique on the natural killer cell anti-tumour activity of serum from women undergoing breast cancer surgery: a pilot study. *British Journal of Anaesthesia*. 2014. 113 (1): p.56-62.

Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, Bennett MI, Brunelli C, Cherny N, Dale O, De Conno F, Fallon M, Hanna M, Haugen DF, Juhl G, King S, Klepstad P, Laugsand EA, Maltoni M, Mercadante S, Nabal M, Pigni A, Radbruch L, Reid C, Stone PC, Tassinari D, Zeppetella G. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: Evidence-based recommendations from the EAPC. *The Lancet Oncology*. 2012. 13(2): p. 58–68.

Connolly C, Buggy DJ. Opioids and tumour metastasis: does the choice of the anaesthetic – analgesic technique influence outcome after cancer surgery? *Current opinion anaesthesiology*. 2016. 29: p.1-7.

Cronin-Fenton DP, Heide-Jørgensen U, Ahern TP, Lash TL, Christiansen P, Ejlersen B, Sørensen HT. Low-dose aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, selective COX-2 inhibitors and breast cancer recurrence. *Epidemiology*. 2016. 27 (4):p. 586-593

Exadaktylos AK, Buggy DJ, Moriarty DC, Mascha E, Sessler DI. Can anesthetic technique for primary breast cancer surgery affect recurrence or metastasis? *Anesthesiology*, 2006; 105:p. 660–664.

Fan TM. Pain Management in veterinary patients with cancer. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*.2014. 44: p. 989-1001.

Fant F, Tina E, Sandblom D, Andersson SO, Magnuson A, Hultgren-Hörnkvist E, Axelsson K, Gupta A. Thoracic epidural analgesia inhibits the neuro-hormonal but not the acute inflammatory stress response after radical retropubic prostatectomy. *British Journal of Anaesthesia*. 2013. 110 (5): p. 747-57.

Fantoni D, Mastrocinque S. Fisiopatologia da dor aguda. In: Fantoni D. Tratamento da dor na clínica de pequenos animais. Rio de Janeiro: Elsevier; 2011.p.58-27.
Gach K, Wyrębska A, Fichna J. The role of morphine in regulation of cancer cell growth. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. 2011. 384: p.221-30.

Górniak SL. Hipnoanalgésicos e neuroleptoanalgesia. In: Spinosa HS, Górniak SL, Bernardi MM. *Farmacologia aplicada à medicina veterinária*. 5ª edição, 2011. P.170-179.

Gupta K, Kshirsagar S, Chang L, Schwartz R, Law PY, Yee D, Hebbel RP. Morphine stimulates angiogenesis by activating proangiogenic and survival-promoting signaling and promotes breast tumor growth. *Cancer Research*.2002. 62: p.4491–8.

IASP Public Comment Policy. Available at: www.iasp-pain.org.

Jaura AI, Flood G, Gallagher HC, Buggy DJ. Differential effects of serum from patients administered distinct anaesthetic techniques on apoptosis in breast cancer cells in vitro: a pilot study. *British Journal of Anaesthesia*. 2014. 113 (1): p.63-67.

Jiang S, Lining Y, Huang L, Zhang F, Kang R. Effects of propofol on cancer development and chemotherapy: Potential mechanisms. *European Journal of Pharmacology*.

Kawase M, Sakagami H, Furuya K, Kikuchi H, Nishikawa H, Motohashi N, Morimoto Y, Varga A, Molnar J. Cell death-inducing activity of opiates in human oral tumor cell lines. *Anticancer Research*. 2002. 22:p.211–214

Klaumann PR, WOUK AFPF.; SILLAS, T. Patofisiologia da dor. *Archives of veterinary Science*. 2008. 13.1: p.1-12.

Lavand'homme P, Estebe JP. Opioid-free anesthesia: A different regard to anesthesia practice. *Current Opinion Anesthesiology* 2018. 31:p. 556-61.

Lennon FE, Mirzapoiazova T, Mambetsariev B, Salgia R, Moss J, Singleton PA. Overexpression of the μ -opioid receptor in human nonsmall cell lung cancer

promotes Akt and mTOR activation, tumor growth, and metastasis. *Anesthesiology* 2012; 116:p. 857– 867.

MacDonagh L, Gray SG, Finn SP, Cuffe S, O'Bryne KJ, Barr MP. The emerging role of microRNAs in resistance to lung cancer treatments. *Cancer Treatment Reviews*. 2015. 41: p.160-69.

Rigas B, Tsioulas GJ. The evolving role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in colon cancer prevention: a cause for optimism. *Journal of Pharmacology Experimental Therapy*. 2015. 353: p.2-8.

SBED (Sociedade Brasileira para o Estudo da Dor). Definição revisada de dor pela Associação Internacional para o Estudo da Dor: conceitos, desafios e compromissos Disponível em: https://sbed.org.br/wp-content/uploads/2020/08/Defini%C3%A7%C3%A3o-revisada-de-dor_3.pdf

Site da Organização Mundial da Saúde. Disponível em: <https://www.who.int/cancer/palliative/painladder/en/>

Sultana A, Torres D, Schumann R. Special indications for opioid free anaesthesia and analgesia, patient and procedure related: including obesity, sleep apnoea, chronic obstructive pulmonary disease, complex regional pain syndromes, opioid addiction and cancer surgery. *Best practice & research clinical anaesthesiology*. 2017. 31: p. 547-60.

Thota RS, Ramkiran S, Garg R, Goswami J, Baxi V, Thomas M. Opioid free onco-anesthesia: Is it time to convict opioids? A systematic review of literature. *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology*. 2019.35: p. 441-52.

Wall T, Sherwin A, Ma D, Buggy DJ. Influence of perioperative anaesthetic and analgesic interventions on oncological outcomes: a narrative review. *British Journal of Anaesthesia*. 2019. 123 (2): p.135-50.

Wiermman EG, DIZ MPE, Caponero R, Lages PSM, Araujo CZS, Bettega RTC, Souto AKB. Consenso brasileiro sobre manejo da dor relacionada ao câncer. *Revista Brasileira de Oncologia Clínica*. 2014. P.132-146.

Xu YJ, Lu SY, Cheng Q, Chen WK, Wang SL, Ren Y, Miao CH. Effects of anaesthesia on proliferation, invasion and apoptosis of LoVo colon cancer cells in vitro. *Anaesthesia*. 2016. 71: p. 147-54.

Yang B, Qian F, Li W, Li Y, Han Y. Effects of general anesthesia with or without epidural block on tumor metastasis and mechanisms. *Oncology Letters*. 2018. 15: p.4662-8.

Yazbek KVB, Martins TL. Tratamento da dor oncológica. In: Fantoni D. Tratamento da dor na clínica de pequenos animais. Rio de Janeiro: Elsevier; 2011. p. 551-569.

Zuccari DAPC, Jardim-Perassi BV, Lopes JR, Colombo J, Silva CL. Biologia do câncer. In: Oncologia em cães e gatos. 2ª edição. 2017. P 29-45