

# DOR ONCOLÓGICA

## *Cancer pain*

JOSÉ OSWALDO DE OLIVEIRA JR<sup>1</sup>

---

*O medo do câncer é sem dúvida associado a dor. As limitações na terapêutica quanto à cura se confundem com as dificuldades encontradas na analgesia. Expressivo contingente de doentes acredita que inexoravelmente padecerá de dores excruciantes desde que diagnosticados.*

*Este artigo tenta mostrar que os avanços conseguidos no tratamento específico do câncer também foram, nos últimos anos, acompanhados de progressos na obtenção de melhor qualidade de vida, principalmente no controle da dor.*

*Noções atuais de anatomia, fisiologia, neuroquímica, embriologia e terapêutica são expostas.*

---

**Unitermos:** fisiologia da dor - dor oncológica - tratamento

**Keywords:** pain physiology - cancer pain - pain therapy

1 - Médico Titular do Hospital A. C. Camargo  
Diretor da Central de Dor

### **Introdução**

A Associação Internacional para o Estudo da Dor a define como sendo uma experiência sensorial e emocional desagradável que associamos a ocorrência de lesão tecidual ou como tal a descrevemos.

A ênfase da definição de dor como uma experiência emocional e sensorial não a limita como decorrente exclusivamente da estimulação sabidamente noxica. a nível de receptores, e sim preferencialmente a atrela ao estado psicológico.

Estudos fisiológicos comparativos mostram que mesmo os mais primitivos organismos têm informações a respeito de forças do meio ambiente, sendo capazes de distinguir entre um meio agressivo, um indiferente a um receptivo. A sobrevivência certamente pode depender desta distinção.

A modalidade dor se destaca do conjunto sensorial pelo seu fundamental valor biológico de sinalização de fontes de estímulos agressivos, danosos, ou potencialmente danosos, e principalmente pela identificação de seus pontos alvos proporcionando comportamentos de defesa variados.

---

**Endereço para correspondência:** Central de Dor - Hospital A. C. Camargo - R. Professor Antonio Prudente, 211 - 01509-100 São Paulo-SP

A dor, assim como toda a nossa experiência sensorial, é percebida como vivência pessoal íntima e dependente de nosso estado de ânimo. O universo dos sentidos faz parte da nossa existência subjetiva de modo tão intenso que algumas escolas de filosofia chegam a afirmar que só existe o indivíduo e que o "ambiente" nada é senão o produto de seu espírito.

O desconforto álgico não é uma qualidade isolada, mas sim uma experiência perceptual complexa. Vários fatores interferem no mecanismo de percepção da dor: características ambientais, experiências prévias, nível cultural, grupo racial, faixa etária, aspectos da vida afetiva, entre outros.

Um grupo especial de doentes é aquele portador de dor associada ao câncer. O sofrimento pode ser secundário a evolução da própria patologia, aos procedimentos terapêuticos e de diagnose, a fenômenos de taquifilaxia analgésica e aos aspectos psicoafetivos associados a uma doença debilitante, progressiva e muitas vezes terminal.

A doença maligna tem arraigado em nossa sociedade um conjunto de preconceitos que a torna temida, dificulta sua profilaxia e impede seu tratamento em fases passíveis de cura. O prognóstico nos casos avançados é reservado e a evolução nefasta, findando por reforçar o medo coletivo.

Este sentimento se faz presente desde atitudes cotidianas como a de evitar a simples pronúncia da palavra "câncer", até a de recusar o atendimento em instituições especializadas no tratamento oncológico por se intitularem "Hospital do Câncer", "Central de Câncer", "Associação de Combate ao Câncer", "Instituto de Combate ao Câncer", entre outros.

O medo do câncer é sem dúvida associado a dor. As limitações na terapêutica quanto a cura se confundem com as dificuldades encontradas na analgesia. Expressivo contingente de doentes acredita que inexoravelmente padecerão de dores excruciantes desde que diagnosticados.

Preconceitos originários em esferas éticas, morais, religiosas, políticas e policiais, interferem no uso dos narcóticos, que se constituem nos fármacos de eleição no controle de inúmeros quadros dolorosos associados ao câncer

O fato de 2/3 dos portadores de afecções malignas necessitarem de opiáceos em algum momento de suas vidas quantifica a magnitude deste problema.

A terapia oncológica sofreu, na última década, enorme desenvolvimento aumentando significativamente a sobrevivência após o diagnóstico inicial. O aumento da quantidade do tempo se acompanhou de um aumento qualitativo. Métodos de diagnóstico e estadiamento se tornaram mais apurados e preciosos; menos invasivos, agressivos e dolorosos. A conduta no tratamento da dor relacionada ao câncer também recebeu modificações, tanto na abordagem como nos métodos empregados.

## Epidemiologia

Em todo o mundo mais de quatro milhões de pessoas morrem anualmente devido ao câncer. Segundo a Organização Mundial da Saúde perfazem 10% de todas as mortes, e nos países ricos correspondem a 20% dos óbitos. Infelizmente em nosso país muitos sucumbem com afecções já erradicadas nos centros mais desenvolvidos. Aproximadamente nove milhões padecem de dor oncológica significativa e perdem dias, semanas, meses e anos de suas vidas em consequência de desconforto, sofrimento e incapacidade gerados.

Estudos isolados revelam que 58 a 80% dos doentes adultos hospitalizados com câncer sofrem de dor. Dores moderadas a severas estão presentes em 30 a 45% no momento do diagnóstico, em 30 a 40% nos estágios intermediários, e finalmente nas fases avançadas em aproximadamente 87%.

Em crianças, trabalhos pioneiros sugerem que a dor esteja presente em mais de 25% das consultas ambulatoriais, chega a 50% das consultas hospitalares, e finalmente a 80% nos procedimentos terapêuticos e diagnósticos. As dificuldades inerentes a avaliação da dor em crianças, principalmente nas faixas de menor idade, sugerem uma quantificação dúbia e talvez estas taxas sejam subestimadas.

No período compreendido entre janeiro de 1991 a janeiro de 1993 foram atendidos na Central de Dor do Hospital A. C. Camargo da Fundação Antonio Prudente um total de 1.258 doentes portadores de câncer com quadros álgicos diversos. 760 (60,41%) apresentavam dor por invasão direta do tumor; 426 (33,86%) sentiam desconforto relacionado com o tratamento e/ou indiretamente pela doença e apenas 64 (5,08%) se queixavam de dor não relacionada com o câncer e/ou seu tratamento, 70% dos atendidos sofriam de dois ou mais síndromes dolorosas. O número de pacientes pediátricos: 11 (0,87%) foi insignificante o que sugere dificuldades mínimas quanto a obtenção de analgesia ou subtratamento.

## Noções de anatomia e fisiologia

A estimulação mecânica, elétrica ou química, lesiva ou potencialmente lesiva, de intensidade e duração características é convertida em potencial de ação pelas terminações nervosas livres das fibras amielínicas (C), ou mielínicas finas (A-delta) do sistema nervoso periférico.

A partir das lâminas I, IV, V e VI, surgem os tratos ascendentes que predominantemente cruzam a linha média, através da comissura medular branca anterior e constituem, no quadrante antero-lateral oposto, o sistema oligossináptico neospinalâmico e os multissinápticos paleo e reticuloespinalâmico.

As fibras neoespinotalâmicas fazem sinápsis nos núcleos talâmicos específicos (ventralposteromedial e ventralposero lateral) e através deles se projetam nas áreas sensitivas S-I e S-II do córtex cerebral.

O sistema paleoespinotalâmico origina várias colaterais para níveis suprasegmentares da medula espinal e do tronco cerebral, se projeta nos núcleos talâmicos específicos e através destes, difusamente, em todo córtex cerebral.

O sistema reticuloespinotalâmico emite colaterais para níveis suprasegmentares da coluna espinal; projeta-se na formação reticular do tronco cerebral e, através dela, nos núcleos talâmicos inespecíficos, hipotálamo e sistema límbico. Fibras nociceptivas são encontradas também nos tratos espinocervical, grácil, cuneiforme, intracornual e corticoespinal.

As vias sensitivas ascendentes estão sob controle descendente em cada nível, algumas das vezes por longas fibras descendentes, como o trato corticoespinal; outras vezes por fibras do trato rubroespinal, vestibuloespinal, reticuloespinal, corticonuclear e reticulobulbar, tratos estes clinicamente relacionados com o controle motor.

Em todas as etapas, desde a estimulação dolorosa até a efetiva consciência de sensação desagradável, a informação é transduzida periféricamente; depois é transmitida pelas vias anteriormente descritas e submetida a um complexo processo de modulação.

A nível de receptor, a concentração de substâncias algogênicas interfere na seleção de estímulos a serem transduzidos, pela modificação do seu limiar. Estas substâncias, normalmente, intracelulares, por ocasião de lesões de gradação variável, são liberadas, podendo atuar no receptor diretamente (ions K<sup>+</sup>) ou indiretamente através de produtos de sua metabolização (ácido aracdônico). Outras substâncias algogênicas liberadas nas áreas de lesões são: a serotonina proveniente das plaquetas, a bradicinina dos vasos sanguíneos e a histâmina dos mastócitos.

Os receptores não suportam passivamente a estimulação dolorosa e sob certas condições atuam no tecido lesado. Um dos mais importantes mediadores da resposta neurogênica inflamatória é a substância P. Presente nas terminações livres de fibras não mielinizadas, em geral na proximidade de vasos sanguíneos, a substância P é liberada quando a estimulação nóxica; exerce potente vasodilatação e liberação secundária de histâmina pelos mastócitos. Assim o nociceptor pode reduzir seu próprio limiar e, por difusão tecidual, dos limiares das terminações vizinhas; pode não apenas sinalizar a presença de lesão tecidual como ter papel de relevância nos mecanismos locais de defesa e reparação através do processo inflamatório.

No corno posterior da substância cinzenta da medula

espinal existe a projeção de tratos descendentes da formação reticular do tronco cerebral que liberam neurotransmissores como setotonina, noradrenalina, substâncias P e possivelmente encefalina, inibindo o prosseguimento de transmissão algica.

Existem vias de recepção, transmissão e modulação de estimulação dolorosa de tal modo dispostas que em situação de dano ao sistema nervoso, central ou periférico, podemos vivenciar a sensação sem necessariamente sofrer o estímulo.

A maioria das dores sofridas por doentes portadores de câncer se deve a invasão direta do tumor ou a procedimentos de diagnose e tratamento. Embora as dores sejam mistas, sempre existe um predomínio e nos doentes oncológicos este quase sempre é de aumento de nocicepção.

As dores por aumento de nocicepção são aquelas mais facilmente entendidas pelos próprios doentes, acompanhantes e médicos; já que são dores com experimentação similar em âmbito coletivo, com vocabulário direto ou comparativo difundido e compreendido.

A sensação dolorosa imbuete em si, mesmo que de maneira tênue, um nexos entre o sofrimento e o estímulo que a causou. Enquanto a dor por aumento de nocicepção reforça esta relação, um tipo particularmente intrigante de desconforto é encontrado nos portadores de câncer: a dor neuropática, que rompe com ela.

Nos pacientes oncológicos todos os tipos de dores podem ser encontradas, inclusive o tipo neuropático, que ocorre em doentes suscetíveis após sofrerem lesões no sistema nervoso, em especial nas vias somatossensoriais. Estas lesões podem ser secundárias ao próprio crescimento neoplásico, ou ao tratamento instituído.

O conhecimento desta modalidade de desconforto é de suma importância na escolha do tratamento da dor oncológica, pois um dos métodos mais utilizados é o de promover lesões no sistema nervoso com a finalidade de interromper as vias nociceptivas.

Dependendo do sítio lesado ou disfuncionante a dor neuropática pode ser talâmica, mesencefálica, pontina, bulbar, mielopática, radiculopática, plexopática, neuropática, periférica e outras. Embora a lesão ou disfunção possa ser primeiramente detectável e localizada em um ponto do sistema, dificilmente as alterações se restringem a ele. A complexidade da interdependência entre os diversos componentes neurais implicam em uma disfunção coletiva.

### **Mecanismos específicos Dor neuropática**

No sistema nervoso, os receptores nociceptivos são as estruturas mais sujeitas a lesões. Com a missão de detectar agentes

lesivos ou potencialmente lesivos, os receptores nócicos muitas vezes são destruídos no curso de sua atividade extremamente valiosa. Os danos quando se restringem ao nível do nociceptor raramente vem associados com dores neuropáticas.

A medida que o sistema nervoso é atingido na via sensitiva seguindo o trajeto da informação aparecem os quadros neuropáticos.

A formação de neuromas após traumatismos periféricos pode resultar hiperatividade espontânea, redução do limiar à estimulação química e/ou mecânica, a desaferentação das células do corno posterior da medula espinal com conseqüente mudança em sua relação fisiológica com os outros elementos neurais.

As lesões anoxiais (nervos, raízes, plexos) podem resultar hiperatividade espontânea, potenciais de ação refletidos, correntes efáticas, redução seletiva de aferência, liberação periférica de substâncias algogênicas, brotamento anômalo, disfuncionante na área denervada e disfunção subseqüente na via somatossensorial. No corno posterior algumas das células tem uma redução tão intensa de suas sinapses que chegam a ter disfunção metabólica secundária, evoluindo para degeneração hidrópica, algumas vezes para degeneração hialina, e até para necrose. As remanescentes podem evoluir para hiperfunção (hiperatividade de desaferentação) ou hipofunção.

Danos no gânglio sensitivo podem acarretar mudanças periféricas, incluindo hiperatividade espontânea e aumento da sensibilidade a estimulação, desaferentação das células do corno dorsal e mudanças em seu comportamento isolado e coletivo na nocicepção. As lesões que comprometem o gânglio tem como agravante atingirem o cariossoma, o que decreta a irreversibilidade do processo algico primário.

Lesões no corno posterior da medula causam desaferentação talâmica e no sistema reticular do tronco cerebral. Alteram significativamente o tônus do sistema límbico. Induzem a interpretações corticais errôneas quanto à sensibilidade periférica. Modificam as funções das fibras periféricas e correspondem a grande fronteira entre a espasticidade e a flacidez. Lesões craniais ao corno dorsal quando seguimos a via sensitiva não causam flacidez (deixam íntegro o arco reflexo).

O comprometimento das vias sensitivas poderá ser predominante no sistema específico (fibras mais grossas, rápidas, oligossinápticas, discriminativas), ou no inespecífico (fibras mais finas, amielínicas, lentas, multissinápticas, relacionado com o sofrimento, simbolismo e aspectos não discriminativos da dor). As lesões no sistema discriminativo são mais freqüentemente acompanhadas por dores neuropáticas. Esta tendência não é contudo, uma regra. Afecções com lesões no sistema não discriminativo podem cur-

sar com dores neuropáticas importantes e de difícil resolução, como é o caso das neuralgias de fibras finas (neuropatia diabética, amilóide, da doença de Fabry, e outras).

Lesões talâmicas causam dores neuropáticas, excruciantes e de grande rebeldia aos tratamentos. Ridoch no final da década de 30 foi o primeiro a propor para a dor talâmica a denominação de "dor central", pois era secundária a uma lesão do sistema nervoso central e não guardava relação com estímulos nócicos. Nas afecções talâmicas acompanhadas com dores, as lesões mais freqüentemente encontradas se acumulam nas áreas discriminativas.

Nas dores neuropáticas centrais mecanismos, como uma perda de vifreção de vias inibitórias dependentes de uma aferência plena são os mais aceitos. Um equilíbrio entre vários elementos neurais é quebrado com a falência de um sistema modernamente chamado de supressor de dor.

Nas dores neuropáticas um aspecto muito importante deve ser salientado: lesões semelhantes muitas vezes não reproduzem o quadro algico, sugerindo que o doente que o desenvolve possui características peculiares anatomofuncionais prévias.

Na maioria os quadros as dores são mistas. Conforme dissemos no início deste tópico mesmo nos exemplos mais típicos de dores por aumento de nocicepção pode haver lesão do sistema nervoso pela simples exposição ao agente lesivo do nociceptor e das vias de sensibilidade que o sucedem.

### **Noções de embriologia e desenvolvimento da sensibilidade algica**

Os diversos elementos anatômicos relacionados com a sensação dolorosa se desenvolvem principalmente durante a vida fetal e os primeiros meses de lactação. Macroscopicamente as vias podem ser detectadas e traçadas a partir dos receptores periféricos até o cortex cerebral sensorial.

Estudos anatômicos mostram que a densidade das terminações nervosas cutâneas nociceptivas no feto pré-termo e no recém-nascido podem ser iguais ou exceder a do adulto.

Aferentes isolados de fetos de ratos e de ratos recém-nascidos demonstram que o tamanho dos campos receptores é semelhante ao dos adultos.

A percepção sensorial cutânea aparece na área perioral do feto humano na sétima semana da gestação e se espalha gradativamente para todas as superfícies cutâneas e mucosas por volta de 20 semanas de gestação.

A difusão da sensação cutânea é precedida e sincronizada com o desenvolvimento de sinapses entre fibras sensoriais aferentes e os neurônios sensitivos de segunda ordem do corpo posterior da medula espinal, que surgem durante a sexta semana de gestação.

A diferenciação morfológica dos neurônios do corno dor-



sal da medula espinal inicia-se aproximadamente na 13ª semana de gestação.

O desenvolvimento prossegue com a disposição segundo lâminas descritas por Rexed, com as interconexões sinápticas com neurotransmissores específicos até a formação do corno posterior maduro ao redor da 30ª semana de gestação.

Os impulsos nociceptivos dos nervos periféricos são conduzidos através de fibras não mielinizadas e levemente mielinizadas. As fibras mais lentas, mais finas, amielínicas, estão relacionadas predominantemente com o componente de sofrimento da sensação dolorosa.

O sistema nervoso fetal e neonatal imaturo não é mielinizado em mesma proporção qualitativa e quantitativa que o do adulto.

A velocidade média de condução nervosa do feto e do recém-nascido resultante de mielinização incompleta é compensada pelas distâncias interneuronais e neuromusculares expressivamente mais curtas pelas dimensões menores.

A falta de mielinização proposta como argumento a favor de que as crianças não são capazes de perceber dor não encontra aqui respaldo.

Os feixes associados a nocicepção na medula espinal e no tronco cerebral estão completamente mielinizados até o tálamo com 30 semanas de gestação.

As conexões nociceptivas talamocorticais via ramo posterior da cápsula interna e coroa radiada estão completamente mielinizadas na 37ª semana.

A formação e a mielinização dos feixes nervosos que conectam os centros nociceptores do tronco cerebral, tálamo e córtex sensitivo com o sistema límbico, hipotálamo, e áreas associativas do córtex cerebral não foram bem estudadas, entretanto, provavelmente se completam durante a lactação e a infância.

O aparelho neuroanatômico para a condução dos impulsos nócicos da periferia para o córtex sensorial está intacto e funcionando no recém-nascido.

O desenvolvimento do neocórtex fetal inicia-se na oitava semana de gestação, com 20 semanas o córtex possui um complemento integral de dez neurônios.

Os processos dendríticos e os neurônios corticais sofrem profunda arborização e desenvolvem alvos sinápticos para fibras talamocorticais aferentes e intracorticais.

A formação dessas conexões é importante para percepção cortical pois a maioria das vias sensoriais para o córtex apresenta sinapse no tálamo.

Nos fetos humanos e de primatas os neurônios aferentes do tálamo produzem axônios que procuram o interior do cérebro antes da metade da gestação e aguardam logo abaixo do neocórtex até que a arborização dendrítica se complete na corticalidade.

As conexões talamocorticais são estabelecidas com a

sinaptogênese que ocorre entre a 20ª e a 24ª semana de gestação.

Os estudos eletrencefalográficos em recém-natos pré-termo com 30 semanas mostram atividade cortical, com registros de potenciais visuais, auditivos e somatossensitivos.

A medição do consumo de glicose cerebral mostra índices máximos de atividade metabólica nas áreas sensoriais do cortex neonatal, tálamo, mesencéfalo e tronco cerebral.

A partir da 28ª semana de gestação o ciclo vigília-sono é bem definido.

Várias habilidades cognitivas, coordenativas e associativas são encontradas em recém-nascidos, juntamente com respostas comportamentais específicas a dor.

Os recém-nascidos humanos possuem os componentes anatômicos e funcionais necessários para a apreciação dos estímulos dolorosos.

A complementação do desenvolvimento das vias nociceptivas se faz durante a lactação e infância envolvendo o aprimoramento dessas modalidades sensoriais e das conexões intracorticais com o sistema límbico e as áreas afetivas e associativas da corticalidade frontal, parietal e insular. Durante este período ocorre o desenvolvimento concomitante dos neurônios nociceptivos inibidores descendentes e dos interneurônios do corno dorsal da medula espinal e núcleos sensoriais do tronco cerebral.

A maturação do sistema de sensibilidade da dor mostra alto índice de plasticidade, como também todo o sistema nervoso durante a fase de lactação e infância.

A susceptibilidade nesta fase de desenvolvimento torna as experiências dolorosas importantes modeladoras de arquitetura final do sistema nervoso relacionado com a sensação nócica e de maneira mais abrangente com a própria personalidade do indivíduo.

### **Neuroquímica da dor**

Nos últimos anos grandes avanços vêm sendo obtidos nos estudos concernentes a neurofisiologia da dor, os mais expressivos no campo amplo e complexo de neuroquímica.

A diferenciação entre os autacóides, hormônios e neurotransmissores esta cada vez mais difícil. Drogas de estruturas e atividades farmacológicas diferentes exercem funções no próprio local onde são liberadas e também à distância do mesmo; algumas vezes dependem do impulso nervoso para sua liberação, outras vezes, não são armazenados em terminações nervosas e também ocorrem naturalmente em equilíbrio químico controlado por enzimas e co-fatores.

Nos nociceptores moléculas mediadoras ou outros estímulos suscitam respostas subseqüentes dentro de diversos circuitos neuronais.

Vários neurotransmissores agem no interior desses diversos circuitos em múltiplos níveis.

No âmbito do nociceptor os ferimentos, inflamações e massas neoplásicas produzem mediadores que variam de tamanho desde meros íons como potássio ou hidrogênio; até monoaminas simples com a histâmina; até eicosanoídes, peptídeos como bradicininas, e proteínas como as linfocinas.

Ácidos graxos com 20 átomos de carbono como as prostaglandinas atuam como estimuladores das vias nociceptivas. Originalmente encontradas em extratos de sêmen humano, eles se distribuem de forma ampla no organismo exercendo ações farmacológicas no útero, pulmão, brônquios, sistema nervoso central, sistema cardiovascular, trato gastrointestinal, plaquetas e nos mecanismos imunológicos. Estes ácidos graxos são sintetizados a partir dos ácidos aracdônico e diomo-alfa-linoleico, potencializam a atividade da substância P e reduzem o limiar de deflagração de potencial de ação dos receptores nócicos. Drogas analgésicas e antiinflamatórias parecem atuar interferindo com a produção, liberação e disponibilidade das prostaglandinas.

Cada classe de mediador ocorre também no centro das vias de dor como um principal neurotransmissor ou como um modulador de transmissão sináptica adjacente.

Nas vias centrais de dor as monoaminas incluem as dietéticas como aglicina, ou os derivados produzidos por cisão enzimática.

As catecolaminas derivadas da tirosina, em particular a noradrenalina, que agem nos receptores pré-sinápticos alfa-2; e a serotonina, derivada de triptofano; conduzem, ambas, sinais inibidores do tronco cerebral para o corno dorsal da medula espinal e potencializam também a analgesia provocada por opiáceos.

Medicações como a clonidina, um agonista alfa-2; ou inibidores da oxidase de monoaminas, são eficientes analgésicos em virtude de suas ações estimulantes sobre as vias monoaminérgicas.

O ácido gama-aminobutírico, ou medicações como baclofeno ou o midazolam, que agem sobre os sítios deste ácido, são considerados produtores de analgesia em grande parte agindo sobre a medula espinal.

Os peptídeos possuem uma estrutura principal feita de cadeias de aminoácidos. Estas cadeias enrolam-se para produzir estruturas tridimensionais que adaptam receptores específicos em vários compartimentos orgânicos.

A compreensão da dor e de seu alívio foi revolucionada nos últimos anos, pelo isolamento, no interior do sistema nervoso central, de múltiplas famílias de peptídeos, denominados "neuropeptídeos".

Na última década estudos bioquímicos, farmacológicos e comportamentais destes neuropeptídeos se avolumaram e

protocolaram critérios para considerá-los como neurotransmissores: a detecção através de radioimunoensaio do peptídeo; localização seletiva em populações neurônicas particulares observada por imunohistoquímica; sua liberação neuronal em vivo em vitro por mecânicos cálcio-dependentes; e a presença de receptor específico com ações celulares desencadeadas pela sua ocupação.

Vários peptídeos são considerados como autênticos neurotransmissores.

A substância P, uma cinina é um exemplo de um neurotransmissor excitatório. Trata-se de um polipeptídeo com peso molecular acima de 1.700, inicialmente encontrado em extratos de cérebro e intestino. Possui potente ação vasodilatadora e participa na regulação do peristaltismo intestinal e é aceita tacitamente como neurotransmissor de aferentes nociceptivos primários.

As encefalinas; pentapeptídeos isolados durante o estudo da ação opiácea de frações cérebro de porco, mais tarde consideradas como verdadeiros opiáceos endógenos são, em contrapartida, neurotransmissores inibitórios.

Todos são biossintetizados a partir de formas precursoras maiores, que desdobradas e processadas fornecem compostos ativos.

Nos últimos anos certas formas de analgesia desencadeadas por estresse ambiental foram estudadas e por não serem revertidas pelo naloxone e não acompanhadas pela secreção de endorfinas foram denominadas "não-opiáceas".

Fortes incidências sugerem que tal analgesia seja mediada por peptídeos não opiáceos, ainda hoje mal caracterizados e mal entendidos. Inúmeros são os candidatos devido a quantidade enorme de peptídeos neurotransmissores, alguns identificados fora do sistema nervoso central, por exemplo nos intestinos.

A colecistocinina é um exemplo composto hiperalgésico, inicialmente identificada nos intestinos e posteriormente no cérebro e é encontrada nos mesmos neurônios portadores da substância P do corno posterior da medula espinal e antagoniza a analgesia opiácea.

A calcitonina foi descoberta por Copp e colaboradores, e assim a denominaram com base em seu antagonismo funcional aos efeitos hipercalcêmicos do hormônio paratireóide. É derivada das células C da glândula tireóide e inibe a atividade osteoclastica óssea e a reabsorção de cálcio pelos rins. No cérebro foi identificada a presença de calcitonina, de seus receptores e depois de seus efeitos fisiológicos. Além de seus efeitos sobre o osso e o rim, ela produz analgesia em doentes com câncer e dor não maligna como causalgia e pancreatite.

Derivado do mesmo precursor da calcitonina, o peptídeo relacionado ao gene de calcitonina (PRGC) foi localizado

nos gânglios da raiz dorsal, na substância gelatinosa de Rolando, no gânglio trigeminal, bem como em outras áreas moduladoras da dor. A calcitonina e o PRGC nos receptores cerebrais são competidores parciais e incompletos.

A neurotensina, ainda que sua estrutura tenha sido elucidada nos extratos hipotalâmicos, está presente fora do sistema nervoso central (SNC), nas vias gastrintestinais e fora do hipotálamo, em áreas do SNC importantes para o processamento da dor, como a substância cinzenta periaquedutal e lâminas superficiais do corno dorsal. Como ocorre com a calcitonina, a neurotensina produz analgesia específica. Quando administrada por via cisternal sua analgesia se compara a da beta-endorfina.

O fator liberador de corticotropina é um peptídeo hipotalâmico de 41 aminoácidos estudado apenas a partir da década de 80. Estimula o ACTH e libera a beta-endorfina da hipófise. Outros compostos possuem ação semelhante como a vasopressina e a interleucina-1, mas não são tão seletivos e eficazes. Populações específicas de neurônios em diversas áreas cerebrais implicadas com a regulação autonômica armazenam o fator liberador de corticotropina. Sua administração intraventricular ou cisternal ativa o sistema nervoso simpático e estimula a vigília. Sua aplicação periférica produz analgesia em ratos e seres humanos.

A partir de extratos hipotalâmicos foi isolada a somatostatina durante pesquisa sobre a inibição da liberação do hormônio do crescimento. A somatostatina inibe a liberação de vários hormônios hipofisários além do de crescimento. Sua alta concentração no sistema nervoso, principalmente no corno posterior da medula espinal, levou ao estudo de sua potencialidade analgésica. O uso em ratos mostrou efeitos tóxicos não reproduzidos em outras espécies como o cão, coelho e ser humano, sugerindo sensibilidades diferentes à droga. A analgesia obtida pela administração de somatostatina não se associa a depressão respiratória, não é corrigida pelo naloxone e influencia principalmente o desconforto mecânico em relação ao térmico.

Os compostos opióides estão entre os mais potentes inibidores da atividade nociceptiva. Dentre os diversos sistemas endógenos moduladores da sensação dolorosa salienta-se aquele que atua através destes compostos.

Os opióides produzem supressão da dor dependente da dose da atividade evocada em neurônios nociceptivos e de variação-dinâmica-ampla no sistema nervoso central. Os opióides reduzem a intensidade da dor e embora tenham efeitos inequívocos sobre o humor, discute-se se os mesmos são primários ou secundários aos seus efeitos analgésicos.

Os peptídeos opióides endógenos derivam em geral de três moléculas precursoras: pró-opiomelanocortina, precursora da alfa, beta, gama e delta-endorfina; pro-encefalina-

A, precursora da metionina-encefalina, leucina-encefalina, metorfamida, peptídeo E, met-E-arg-phe e met-E-arg-gly-leu; pro-encefalina-B, precursora de dinorfina, dinorfina-B, alfaneoendorfina, beta-neoendorfina, e ph-8-p. Outros peptídeos com atividade opióide como a beta-casiomorfina, anodinina, e a kiotorfina entre outros são de identificação e estudo recentes e se originam de outros compostos.

Existem cinco receptores opiáceos conhecidos. Apenas três encerram atividade biológica clinicamente importante nos seres humanos. Os receptores mu, capa e sigma são reconhecidos como capazes de desempenhar papel na percepção da dor. Os delta e epsilon foram isolados no canal deferente do camundongo e do rato respectivamente e não são tão bem estudados e compreendidos.

Várias classes de receptores opiáceos foram definidos pela resposta farmacológica e por estudos bioquímicos de ligação.

Drogas específicas têm sido usadas para definir a atividade fisiológica dos receptores opiáceos: morfina para o mu, a cetociclazocina para o capa e a benzomorfina para o sigma. Os efeitos sobre os reflexos nociceptivos, pulso, pupilas, respiração, temperatura e comportamento foram estudados.

Os efeitos analgésicos só foram obtidos com a ativação dos receptores mu e capa. No caso da ativação do receptor mu a analgesia obtida através da administração prolongada da droga se associa a um comportamento de indiferença ao meio e posteriormente de procura da droga (hábito). O receptor capa está associado à atividade antinociceptiva e a um risco menor, porém presente, de hábito. O sigma origina excitação e alucinações; quando em elevadas concentrações pode ocasionar delírio. Assim as medicações com alta atividade sigma só pode ser usada em baixas doses, uma vez que seu aumento pode levar a significativos problemas de comportamento.

Foram identificados receptores morfínosseletivos (mu-2), encefalinosseletivos (delta) e receptores que se ligam a morfina e a encefalina com afinidades aproximadamente iguais (mu-1). A dependência física, depressão respiratória e hipotensão arterial parecem se manifestar apenas quando os receptores mu-2 são ativados.

A dinorfina parece se ligar preferencialmente a um sub-tipo de receptor capa.

A maioria das drogas opiáceas produzem ativação de vários tipos de receptores; assim embora haja certo predomínio na afinidade, em geral não há seletividade absoluta.

Nas doses comumente usadas na prática clínica, é provável que a concentração de morfina e outros narcóticos no sistema nervoso central seja alta o suficiente para ativação de muitos tipos de receptores opióides. O reconhecimento de múltiplos receptores opióides com diferentes funções farmacológicas e localizações anatômicas diferenciadas tem

implicações importantes para o tratamento das dores, principalmente nos doentes portadores de câncer, com analgésicos narcóticos.

Recentemente se conseguiu separar a analgesia morfínica do receptor mu-1, da dependência física e depressão respiratória do mu-2, com a utilização em roedores da naloxonazina, um antagonista irreversível e seletivo do receptor mu-2.

Pesquisas alvissareiras propõem analgesia com opióides mu-1-seletivos puros, que não desencadeiem os efeitos colaterais indesejáveis.

A distribuição desigual dos receptores enseja a possibilidade de analgesia qualitativa e quantitativa escolhidas conforme o uso da via e da combinação dos analgésicos opiáceos empregados.

### **Neuroplasticidade**

A idéia de uma dinâmica persistente na área funcional do sistema nervoso, embora antiga, só veio se somar com conceito semelhante na anatômica nos últimos anos.

Os progressos obtidos na biologia dos tumores estão influenciando no esclarecimento dos mecanismos de percepção algica.

Os estudos recentes de porções do ácido desoxidorribonucleico que inicialmente identificaram os oncogenes e mais tarde os proto-oncogenes (c-oncs), demonstraram que experiências nociceptivas induziam a formação de proteínas em diversos níveis de interação do sistema nervoso através da ativação de genes de expressão precoce.

A identificação de proteínas codificadas pelos oncogenes selecionados está facultando nesta década de 90 um novo e revolucionário mapeamento das vias nociceptivas. Técnicas de imunohistoquímica permitem uma definição celular dessas vias.

O oncogene mais empregado nos estudos fisiológicos e farmacológicos da sensação dolorosa é o "c-fos" que se traduz em proteína intranuclear.

Programas multidisciplinares de assistência a torturados buscam estabelecer nexos entre achados anatômicos frutos de nocicepção anormal e prolongada. Vários trabalhos ainda em fase embrionária, corroboram com a idéia que a estimulação nóxica promove um rearranjo estrutural do sistema nervoso.

Uma cascata de eventos fisiológicos e anatômicos é desencadeada a partir do início da estimulação dolorosa a nível dos receptores. Alguns autores advogam que a profilaxia de diversos estados dolorosos seria conseguida com o bloqueio da nocicepção mais distal ao neuroeixo. Escolas européias começam a utilizar anestesia local associadas a geral em diversas cirurgias com este intuito.

## **Tratamento**

### **Estratégias básicas**

A relação de confiança com o médico é de extrema importância para o tratamento do doente com dor neoplásica. Devemos sempre acreditar e demonstrar credibilidade naquele que nos procura e considerar seriamente suas queixas.

A colheita da história da doença e do quadro algico nela inserido deve ser cuidadosa.

Uma avaliação dos fatores psicológicos e sociais que possa confundir, deve ser feita com atenção.

O exame físico geral e em especial o neurológico necessita particular denodo.

A adoção e revisão de medidas diagnósticas precisa ser pessoalmente realizada pelo médico assistente. As limitações de cada procedimento diagnóstico devem ser conhecidas.

A determinação da extensão da doença oncológica é fundamental para o tratamento do quadro doloroso. O tempo esperado de sobrevida, funções de órgãos vitais, riscos com medicações diversas, riscos anestésicos e cirúrgicos, entre outros dados fornecidos pelo detalhado estadiamento, não raramente decidem a conduta a ser tomada.

As dores requerem tratamento imediato, mesmo durante a investigação das mesmas. O conforto inicial obtido pode significar a diferença entre a adesão ou abandono do paciente à terapia.

A utilização de medidas anestésicas e neurocirúrgicas podem ser consideradas desde a primeira avaliação.

O arsenal terapêutico atual, para o combate da dor associada ao câncer, permite controle adequado em mais de 90% dos casos; mesmo quando já excetuadas medidas extremas, em fases finais, como a hibernação. A simples menção das chances diminutas dele continuar sofrendo de sua dor parece ter efeito analgésico. Devemos transmitir auspiciosamente estes dados epidemiológicos.

O melhor tratamento da dor é aquele que alivia o desconforto eliminando a causa, no caso da dor decorrente de câncer, o tratamento oncológico específico.

A identificação da causa da dor é extremamente importante. No primeiro contacto com o portador de doença maligna devemos sempre lembrar que o mesmo pode sofrer de um quadro algico não relacionado com o câncer. A chance das dores não estarem relacionadas com o câncer no doente ambulatorial é de 10% e naquele internado é de apenas 3%. Esta possibilidade embora remota pode, quando mencionada, aliviar tensões e facilitar um exame mais cuidadoso sob cooperação.

Dores associadas a terapia do câncer como a pós operatória, pós quimioterapias e as actínicas também devem fazer parte do diagnóstico diferencial da etiologia dolorosa. Constituem 19% nos sofrendores internados e 25% nos ambulatoriais.

Um quadro doloroso típico e comumente encontrado na população, como por exemplo uma cefaléia tipo tensão, pode ser expressão inicial de doença metastática, principalmente quando o atendido já é diagnosticado como portador. Na população hospitalizada portadora de neoplasia maligna 78% se queixam de dores conseqüentes de envolvimento tumoral direto; já na ambulatorial esta taxa cai para 62%. Assim sendo, muitos sintomas que não nos levariam a uma investigação subsidiária e normalmente seriam seguidos durante a evolução clínica, são merecedores de valorização especial.

Muito embora o desejo do doente, de seus familiares e do próprio médico seja considerá-lo curado, mesmo após período prolongado sem recidiva da moléstia primária, na avaliação devemos sempre ser pessimistas e investigarmos a possibilidade oncológica. Este sentimento pessimista nem sempre deve ser transmitido ao doente, preservando-lhe uma esperança de prognóstico favorável, desde que o tratamento e a investigação não sejam negligenciados. Quando o paciente nos é encaminhado por outro colega, seguimos a conduta já adotada. Naqueles que nos procuram diretamente, geralmente satisfazemos sua curiosidade de maneira cautelosa. Excepcionalmente, o doente não deve receber todas as informações sobre sua afecção. O que geralmente acontece é que sua curiosidade parece respeitar limites que lhe permitam continuar vivo, com planejamento de futuro, e, não raramente, ele torna-se impermeável a informações que o impeçam de assim se manter.

A classificação da dor, ou das dores que afligem o nosso doente são decorrentes do aumento de nocicepção, desafferentação ou ainda mistas, é de suma importância para traçarmos estratégias terapêuticas. Drogas que atuam periféricamente reduzindo as substâncias algio gênicas e cirurgias que interrompem a aferência nóxica podem ser de pouca validade e às vezes até prejudiciais para os portadores de desconforto por desafferentação. Sedativos freqüentemente causam agitação em doentes portadores de desconforto por aumento de nocicepção.

### **Terapia antineoplásica**

A terapia antineoplásica é sem dúvida a de maior eficácia e indicação no alívio da dor oncológica. Pode utilizar métodos únicos, isolados, múltiplos, simultâneos, combinados, excludentes, potencializados, singulares, repetidos, curativos ou paliativos e sobretudo analgésicos.

A radioterapia, indicada no tratamento das metástases ósseas, combina ações paliativa, profilática de fraturas e analgésica. Nas metástases disseminadas pode ser multifocal; ou difusa na telerradioterapia convencional e pela administração de isótopos radioativos como o fósforo e o iodo, atin-

gindo, em ambas, o corpo todo. Nas compressões da medula espinal, nas hipertensões intracranianas e em outras situações compressivas a radioterapia constitui indicação terapêutica importante. Associada com métodos estereotáxicos pode destruir seletiva e precisamente pontos desejados do sistema nervoso e endócrino, com finalidade tanto oncológica como analgésica.

A hormonioterapia aditiva ou ablativa proporciona analgesia significativa nos portadores de neoplasias mamárias, prostáticas e endometriais.

A Ooforectomia bilateral a terapia antiestrogênia são úteis no controle do desconforto algico das metástases ósseas de mama e tem sua indicação dependente da detecção de receptores e da fase de função ovariana. A hipofisectomia cirúrgica transesfenoidal, estereotáxica (química, por radiofreqüência ou actínica) ou ainda percutânea sob radioscopia biplanar (química ou por radiofreqüência) ainda constitui uma opção para as dores difusas secundárias à metástases de adenocarcinoma de mama.

O sofrimento doloroso das metástases ósseas de neoplasias de próstata pode ser aliviado com inibidores androgênicos, liberadores do hormônio luteinizante, estrógenos, orquiectomia e hipofisectomia.

As portadoras de dores de neoplasia de endométrio conseguem freqüentemente alívio com progestágenos.

O uso de antiinflamatórios hormonais como os corticóides é de maneira especial útil no tratamento de compressões de estruturas nervosas centrais ou periféricas. A distensão da cápsula hepática por metástases pode ter sua dor reduzida com o uso dos corticóides.

A quimioterapia é um tratamento antineoplásico que alivia condições algicas diversas, quando administrada sistemicamente ou por via intra-arterial.

Procedimentos inquemiantes com as embolizações por cateterismo vascular reduzem tanto o volume das massas tumorais como as dores que elas produzem.

### **Farmacoterapia analgésica**

O método mais utilizado para minimizar o sofrimento de doentes oncológicos com dores variadas é a farmacoterapia analgésica.

A escolha de uma droga analgésica deve ter como base as especificidades da dor e da medicação.

O conhecimento sobre a farmacologia (classe, duração do efeito analgésico, propriedades farmacocinéticas, equianalgesia, vias de administração) é imprescindível para uma boa prescrição.

Após o ajuste inicial da dose, a administração da droga deve ser regular; embora com certa maleabilidade que res-



peita as horas de sono e posteriormente os efeitos de tolerâncias e dependência.

Combinações de drogas que potencializem a analgesia e reduzam os efeitos colaterais, são extremamente úteis. Enquanto que aquelas que promovem situações inversas devem ser evitadas.

A previsão e o tratamento dos efeitos colaterais (depressão respiratória, hipotensão arterial, náuseas e vômitos, sedação, constipação intestinal, retenção urinária, mioclonias multifocais, pruridos e outros) deve ser feito rotineiramente. O doente e seus acompanhantes devem ser alertados sobre a possibilidade da ocorrência dos mesmos e das providências a serem tomadas.

O tratamento do doente tolerante é difícil, mas possível principalmente se combinarmos técnicas anestésicas e neurocirúrgicas, além de combinarmos drogas narcóticas e adjuvantes. A troca de um narcótico por outro deve levar em conta o risco de abstinência e ser gradativa. A taquifilaxia das drogas necessita ser conhecida e tratada. Vias opcionais de administração podem reduzir em muito a quantidade de droga utilizada, por exemplo as vias peridural e intratecal (inclusive intraventricular).

Uma reavaliação da dor deve ser periódica e imediata quando o controle algico não for obtido ou recidivar. O insucesso da terapêutica analgésica merece uma reavaliação completa; a doença é progressiva e o quadro clínico dinâmico. A persistência com métodos que no início do tratamento causaram alívio das dores é tentadora, mas muitas vezes infrutífera e prejudicial.

Diferenças individuais quanto a resposta analgésica são encontradas na prática rotineira. Nas crianças e nos idosos as doses recomendadas são se ajuste mais difícil e lento.

A via de administração deve ser a mais confortável e menos agressiva. Normalmente a via eleita é a oral; e mais recentemente, pela comodidade a tópica em forma de emplastos.

No final da década de 80 a Organização Mundial de Saúde alardeou em todos os cantos do planeta, como parte de um programa em prol do alívio da dor neoplásica, que a farmacoterapia analgésica seria o sustentáculo das providências neste mister.

Os analgésicos foram separados em quatro grupos: os não opióides, os opióides fracos, os opióides fortes, e os adjuvantes.

Dentre os analgésicos não narcóticos (não opiáceos) os antiinflamatórios não esteróides como os salicilados (ácido acetil salicílico e diflunisal), os pirazolônicos (metilme-lubrina, fenilbutazona e oxifenilbutazona, feprazona, bumadizona), os derivados propiônicos (ibuprofeno, cetoprofeno, naproxeno), os aminofenólicos (paracetamol, acetofenitidina), os indolacéticos (indometacina, sulindac, glucametacina, benzidamina), os oxicanos (piroxicam), os

femanatos (flufenamina, mefanamina) e os derivados do ácido acético (diclofenaco, fenclorfenaco, fentiazaco) representam a abordagem de primeira linha no tratamento farmacológico da dor neoplásica. São comumente administrados por via oral e não causam tolerância nem dependência física quando usados de maneira repetida.

Os analgésicos antiinflamatórios não esteróides têm uma eficácia limitada por um efeito teto, isto é, o aumento da dosagem além de um certo nível não é correspondido com maior analgesia. Todos tem ações analgésicas, antipiréticas e antiinflamatórias.

O paracetamol apresenta mesma equivalência analgésica e antipirética que o ácido acetilsalicílico, entretanto é muito menos eficaz na ação antiinflamatória. Seu uso não provoca efeitos gastrintestinais, hematopoiéticos e renais como os que ocorrem com a aspirina. Ambos são as drogas de primeira escolha pela analgesia comprovada para dores leves a moderadas a um custo relativamente baixo. Os dois fármacos não apresentam fenômenos de hipersensibilidade cruzada. O maior risco de uma intoxicação aguda por superdosagem de paracetamol é a necrose hepática, podendo ser fatal.

Os analgésicos antiinflamatórios não hormonais parecem atuar no metabolismo do ácido aracdônico, reduzindo os teores de prostaglandinas e conseqüentemente seus efeitos algogênicos periféricos.

Os antiinflamatórios hormonais são representados pelos corticoesteróides (desametasona, prednisolona, metilprednisona, betametasona). São indicados em ocasiões especiais para o tratamento da dor intensa inflamatória ou oncológica, por um período de tempo curto.

Os antiinflamatórios, hormonais ou não, potencialmente agredem a mucosa gastrintestinal. O uso da via retal, administração concomitante de antiácidos variados e dietas protetoras, parece minimizar a agressão. Nos doentes com úlcera péptica, colites ou intolerância incaracterística, o paracetamol e a dipirona são opções úteis.

Os analgésicos narcóticos, ou opiáceos, constituem o grupo de medicamentos mais importante no tratamento da dor neoplásica. São excelentes analgésicos para quadros de dor por excesso de nocicepção enquanto nas dores neuropáticas produzem alívio insatisfatório.

A experiência algica envolve a nocicepção pura e um estresse subjetivo psicoafetivo. Os opiáceos parecem exercer efeitos em ambos os componentes. O sofrimento é reduzido dramaticamente, de tal maneira que alguns doentes declaram que a dor continua, porém não os incomoda.

As respostas autonômicas à estimulação nóxica (sudorese, taquicardia, hipertensão arterial, etc.) são suprimidas pelos opiáceos.

As vias de administração são variadas, e incluem: oral,



intravenosa, subcutânea, intramuscular, transdérmica, transmucosa, epidural, subaracnóide e intraventricular.

Além da analgesia os opiáceos possuem muitos outros efeitos fisiológicos como sedação, depressão respiratória, náuseas, prurido, diminuição da motilidade intestinal, miose, retenção urinária, espasmos biliar, supressão da tosse e vasodilatação.

Na prática clínica doentes com diarreia, hipertensão arterial, tosse, incontinência urinária e insônia, podem ser beneficiados pelos efeitos colaterais mencionados.

Doentes em mal estado geral, hipovolêmicos, quando medicados com analgésicos narcóticos podem chocar pelo efeito vasodilatador.

Os doentes apresentam importante variação individual em relação as doses de opiáceos com analgesia eficaz, A posologia deve ser condicionada ao efeito clínico ou limitada pelo efeito colateral a ela relacionada.

Os opiáceos produzem sedação proporcional a dose, entretanto existe uma faixa de segurança de dose e de respectiva concentração plasmática em que ocorre analgesia adequada sem comprometimento do sensorio.

A depressão respiratória é o efeito mais temível destas drogas e está relacionada com a dose utilizada, idade, afecções dos aparelhos respiratório e cardiocirculatório concomitantes (broncopneumonia, enfisema pulmonar) e à intensidade da dor. Os opiáceos diminuem as respostas ventilatórias frente a hipoxemia e a hipercapnia.

Os analgésicos narcóticos mais comumente utilizados são: a morfina, a metadona e o fetanil. São consideradas agonistas puros, não possuem efeito máximo limitado e proporcionam maior analgesia e maior sedação com o aumento das doses. São classificados como opióides fortes.

Agonistas parciais ou agonistas-antagonistas mistos são drogas como a pentazocina, o butarfanol, o propoxifeno e a nalbufina, que apresentam efeito teto e em certas circunstâncias antagonizam e às vezes revertem os efeitos dos puros. Como vantagens estes compostos provocam menos depressão respiratória, espasmo de esfíncter biliar e hábito. Quando administrados a doentes já em uso prolongado de agonistas podem precipitar quadros de abstinência. Estas drogas são classificadas como opióides fracos.

A tolerância analgésica (diminuição do efeito redutor da dor com a repetição da administração) e de instalação bastante variável, parece acompanhar em intensidade a tolerância à depressão respiratória.

A dependência física é comum em doentes que recebem narcóticos para controle de suas dores, enquanto que o hábito (dependência psicológica) muito raro.

Os antidepressivos tricíclicos (amitriptilina, imipramina, clor-imipramina, maprotilina) combatem a depressão e apre-

sentam efeito analgésico. Interferem no mecanismo de ação das catecolaminas e indolaminas. Bloqueiam a recaptação de serotonina e noradrenalina das vias supressoras da dor descendentes oriundas do tronco cerebral. O efeito analgésico inicia-se entre o segundo o sétimo dia de uso, enquanto seu efeito antidepressivo é mais tardio. Entre os efeitos, os antidepressivos apresentam sonolência, sialose, palpitações, distúrbios da condição miocárdica, distúrbios da acomodação visual, hipotensão postural, agravamento do glaucoma de ângulo fechado, obstipação intestinal, retenção urinária, sedação, tremores e síndromes psicóticas. Nos casos de intolerância são opções alternativas os tetracíclicos (mianserina) e as benzamidas modificadas (sulpirida, tiaprida) embora com eficácia analgésica menor.

Ainda que os doentes com dor oncológica sejam freqüentemente deprimidos e estas medicações sejam antidepressivas eficazes, evidências sugerem que as ações de alívio da dor dos tricíclicos sejam, pelo menos parcialmente, analgésicas em si mesmas e não exclusivamente mediadas através de seus efeitos depressivos. A analgesia e a normalização dos ciclos de sono, são obtidas com doses e prazos menores que os exigidos para os efeitos antidepressivos.

Recentemente dois medicamentos antidepressivos não tricíclicos foram introduzidos na prática médica: o fluociteno que atua através da recaptação da serotonina, praticamente não causa sedação nem ressecamento das secreções, podendo ser útil nos intolerantes; e a trazodona que possui pequeno efeito colinérgico e potente sedativo. Ambas são promissoras mas carecem de estudos mais aprofundados e com maior segmento.

Estimulantes como o metilfenidato e a destroanfetamina aumentam a analgesia e reduzem a sedação produzidas pelos opiáceos. São especialmente benéficos nos doentes portadores de dores oncológicas.

Neurolépticos (fenotiazinas, tioxantenas e butirofenonas) apresentam efeito ansiolítico e analgésico. Agem como depressores do sistema nervoso central, em especial no sistema límbico, acarretando assimbolia da dor. Dentre os efeitos colaterais são citados: sonolência, disforia, sialose, hipotensão postural, obstipação intestinal, retenção urinária, síndromes parkinsonianas, discinesias, pigmentação ocular e cutânea e icterícia.

Anticonvulsivantes (carbamazepina, difenil-hidantoína, clonazepam, baclofeno, valproato) são úteis nos tratamentos de dores com componentes paroxísticos. Podem causar sedação, desorientação, ataxia, disforia, hipertrofia gengival, eritema multiforme, distúrbios gastrintestinais, hematológicos e hepáticos.

A administração sistêmica de anestésicos locais

(intravenosa ou oral) tem sido proposta nos últimos anos como alternativa no tratamento da dor neuropática. Após injeções intravenosas de lidocaína ou 2-cloroprocaína, nos casos em que se obtém analgesia, são medicados com análogos orais de anestésicos locais (mexiletina, tocaínida). Pela potencialidade tóxica e pela introdução recente no arsenal terapêutico, o seu uso deve ser cauteloso.

Os benzodiazepínicos são úteis para o tratamento da dor associada a espasmos musculares, pelo efeito miorrelaxante. Produzem ação ansiolítica e tratam a insônia. Apresentam como efeitos colaterais: sonolência, desorientação e sedação.

Os antidepressivos tricíclicos e os neurolépticos são as drogas geralmente utilizadas em associações com analgésicos, na qualidade de adjuvantes no tratamento da dor oncológica.

Segundo esquemas analgésicos sugeridos pela Organização Mundial da Saúde, devemos utilizar uma escada de três degraus na abordagem da farmacoterapia analgésica. No primeiro seriam utilizados analgésicos não opióides, associados a adjuvantes. No segundo, no caso de persistência ou aumento das dores, associaríamos opióides fracos. No terceiro degrau, se o desconforto continua introduzir os opióides fortes.

### **Procedimentos anestésicos**

O emprego de anestésicos locais e opiáceos pode ser utilizado no bloqueio farmacológico das vias nociceptivas.

As substâncias anestésicas comumente administradas nestes bloqueios são: procaína, lidocaína, prilocaína e bupivacaína. São injetadas nas vizinhanças dos troncos nervosos, plexos, raízes nervosas, espaços peridural e subaracnoideo.

O bloqueio anestésico fornece informações para diagnóstico e prognóstico, além de ser terapêutico.

Sua utilidade nas dores benignas e de curta duração é inquestionável. Nos doentes cancerosos, dores miofasciais, chamadas de corolario das relacionadas diretamente com a doença de base, respondem de maneira excelente aos bloqueios de pontos e abordagem fisiátrica complementar. Nos casos em que a dor é secundária ao ciclo vicioso dor-espasmo muscular o alívio obtido pode ser bastante prolongado.

A combinação entre a abordagem anestésica e a fisiátrica constituem em binômio vitorioso em inúmeras afecções dolorosas ligadas a oncologia. Os bloqueios liberam partes de corpo para atividades de reabilitação que de outra maneira permaneceriam em imobilidade antálgica, perpetuando e agravando a dor.

Os bloqueios são úteis para minimizar o desconforto de inúmeros procedimentos terapêuticos como curativos, punções aliviadoras de cistos e abscessos, reduções de fraturas

e luxações, dentre outros.

Muitos doentes podem ter suas dores amenizadas temporariamente enquanto aguardam os procedimentos terapêuticos específicos para a causa das mesmas.

Quando o agente utilizado no bloqueio é o opiáceo, as drogas mais empregadas são: morfina (cloridrato ou sulfato), meperidina e fentanil, podendo ser administrados por infiltrações em vizinhanças de estruturas nervosas como troncos nervosos, raízes, gânglios, espaços peridural, subaracnoideo e ventricular.

No bloqueio opiáceo analgesia obtida é prolongada e não interfere com a atividade motora; embora possa alterar o padrão respiratório e o controle urinário. As doses são mínimas mesmo em doentes tolerantes.

Os bloqueios podem utilizar uma combinação de ambos os tipos de drogas (anestésicos locais e opiáceos) com obtenção de efeitos aditivos.

Implantes temporários ou definidos de catéteres com ou sem filtros de bactérias, com ou sem câmaras subcutâneas de acesso para novas infiltrações, auxiliam quando se deseja bloqueios contínuos.

Em afecções dolorosas com componente autonômico exacerbado podemos submeter os doentes a bloqueios de gânglios simpáticos como por exemplo, o gânglio estrelado que promove melhora da perfusão periférica, incremento na depuração das substâncias algogênicas, e redução de atividade espontânea axonal e de receptores. São úteis em casos de distrofia simpaticorreflexa, causalgia e outras disautonomias simpáticas crânio-cervico-faciais. Bloqueios simpáticos podem ser realizados em outros pontos do sistema nervoso com a mesma facilidade.

Nos doentes em que queremos uma anestesia ou analgesia por um período prolongado sem a necessidade de reinfiltrações, agentes neurológicos podem ser empregados com ou sem prévio teste com agentes anestésicos. Isto é o que ocorre com a neurólise do plexo celíaco no tratamento de dores viscerais do abdôme superior (terço inferior do esôfago, estômago, duodeno, pâncreas, fígado, etc); com a neurólise do plexo hipogástrico superior no tratamento das dores viscerais pélvicas (ovários, útero, bexiga, reto e sigmóide) e com a neuroadenólise no tratamento de dores difusas secundárias a metástases ósseas (de mama e próstata principalmente).

Os agentes neurolíticos rotinariamente utilizados são o álcool e o fenol. As lesões mais precisas, em que os limites necessitam ser respeitados (como por exemplo quando os alvos são os nervos cranianos sensitivos, raízes sensitivas no espaço líquórico), não costumam ser efetuadas quimicamente e sim por radiofreqüência, criocoagulação, radiocirurgia ou ainda a céu aberto com microbipolar ou microbisturi.

Alguns doentes com dores torácicas por câncer que portam metástases cerebrais são impossibilitados de obter analgesia através de cordotomias e catéteres epidurais pelo risco de uma descompensação pressórica. Nestes casos uma das possibilidades para analgesia (unilateral) e a passagem de cateter no espaço interpleural. A solução analgésica, composta de anestésico local e opióide, é administrada em intervalos regulares, pelo doente ou familiares, através do cateter protegido por um filtro de bactérias.

O implante de sistema de administração de opiáceos no sistema nervoso central é um método importante de obtenção de analgesia no doente canceroso.

As bombas possuem um reservatório de drogas que variam de 12 a 50 ml de volume. Podem ser acionadas mecanicamente, por pressão permanente através de expansão de gases e por bombeamento eletrônico computadorizado, telemetricamente comandado. Podem liberar as drogas no espaço subaracnoideo, cisternal e intraventricular. A liberação epidural, embora segura quanto a infecções, tem desvantagens como necessidade de maior dosagem de farmaco, entupimentos freqüentes e deslocamento do catéter freqüentes.

### **Tratamento neurocirúrgico** **Métodos ablativos**

O tratamento neurocirúrgico pela interrupção das vias nociceptivas deve ser realizado quando a dor é causada predominantemente por excesso de estimulação nóxica. Trata-se de um método ablativo e, como tal, acarreta mudanças definitivas no sistema nervoso locorregional e à distância.

Quando a dor persistir, depois de esgotadas as medidas de tratamento clinico-sintomático, a indicação da interrupção das vias dolorosas poderá ser concretizada.

A interrupção neurocirúrgica das vias nóxicas pode ser feita em qualquer nível do sistema nervoso central ou periférico.

A cirurgia poderá ser realizada "a céu aberto" ou de maneira percutânea.

Os procedimentos percutâneos são mais simples, mais seguros, mais precisos e de baixo custo operacional, não se associam com as complicações inerentes aos convencionais; mas, as vezes, por necessitarem da cooperação do doente durante o tempo parcial ou total de sua realização trocam o traumatismo tissular do método "a céu aberto e inconsciente" pelo traumatismo psicoafetivo do "percutâneo e cooperante".

Para minimizar o sofrimento da lucidez durante as cirurgias percutâneas são administradas drogas que causam amnesia anterógrada e retrógrada e cada vez mais se enriquecem os procedimentos com dados neurofisiológicos e neurorradiológicos de maneira a reduzir o tempo de participação do doente.

A interrupção das vias podem ser obtidas com a lesão química de agentes neurolíticos, térmica e dispositivos de criocoagulação ou termocoagulação por radiofreqüência, isquêmicas por compressão mecânica e ainda actínicas com a combinação de métodos estereotáxicos e de radioterapia multicolimada.

Estudos neurorradiológicos desde radiografia simples, radioscopia, tomografia computadorizada e mais modernas imagens por ressonância magnética podem ser usados no pré, trans e pós-operatório destes procedimentos.

As neurotomias mais realizadas em doentes oncológicos são as trigeminiais. O Gânglio de Gasser é atingido através da punção do buraco oval. Controle radiológico e neurofisiológico com microestimulação motora e sensitiva (este último com a colaboração do paciente que aponta a área de seu rosto estimulada) conseguem identificar o local de contacto da ponta ativa com a estrutura nervosa, se necessário é feita mudança de posição ou então se procede a lesão desejada. As lesões nos doentes portadores de câncer costumam ser mais extensas para evitar recidiva do quadro doloroso.

Ainda no segmento craniocervical são realizadas lesões dos nervos glossofaríngeo, vago, grande occipital, e dos ramos recorrentes posteriores das raízes cervicais.

Rizotomias são realizadas em todos os níveis da coluna, obtendo-se contacto de maneira percutânea com os forâmes de conjugação ou ainda por punção do espaço subaracnoideo por via posterior ou lateral e alcançado a raiz desejada dentro do estojo ósseo.

As tratotomias são cirurgias que interrompem vias nociceptivas e que trazem alívio à áreas extensas do corpo. No segmento cefálico a tratotomia trigeminal interrompe o trato descendente do nervo trigêmeo na face postero-lateral da medula oblonga. As cordotomias são tratotomias que interrompem a transmissão de informações nóxicas no trato espinotalâmico lateral. As mielotomias medianas interrompem as fibras provenientes dos cornos posteriores que cruzam a linha média em direção dos tratos espinotalâmicos, produzem analgesia bilateral, aproximadamente simétrica, e, dependendo do nível realizado, suspensão.

Mesencefalotomia é indicada para as dores secundárias ao comprometimento neoplásico uni ou bilateral da cabeça, pescoço e membros superiores. A lesão é realizada através de método estereotáxico, após identificação das estruturas por intermédio de ventriculografia ou reconstrução tomográfica de cortes finos. Alguns centros estão desenvolvendo técnicas através de imagens por ressonância magnética, enquanto outros desenvolvem metodologia estereotáxica computadorizada que dispensa o uso dos arcos de fixação óssea.

Alguns doentes portadores de câncer apresentam dores neuropáticas, secundárias à lesão ou disfunção do sistema

nervoso central ou periférico. Estas dores diferem tanto clínica como fisiopatologicamente daquelas decorrentes de aumento de nocicepção e, em geral, se associam à perda parcial ou completa da sensibilidade. Os procedimentos ablativos nestes doentes visam silenciar áreas com hiperatividade de desaferentação, porém, não raramente estão relacionados com a gênese e mesmo agravamento do desconforto. Uma lesão no sistema nervoso acarreta alterações locorregionais e à distância, podendo evoluir após um período variável de latência para um desconforto neuropático.

Um procedimento ablativo adotado na terapêutica de dores neuropáticas é a nucleotomia do trato de Lissauer e da substância gelatinosa, também conhecido como lesão da zona de entrada das raízes dorsais (DREZ). Nesta cirurgia as células hiperativas após desaferentação por lesões variadas (herpéticas, actínicas, quimiotóxicas, metabólicas, cirúrgicas e outras) são destruídas por radiofrequência ou microbipolar. A abordagem é feita através de laminectomia sob anestesia geral sem o uso de curares, com neuroestimulação e controle radiológico transoperatórios. No segmento cefálico, a tratotomia trigeminal corresponde a lesão da zona de entrada e é empregada para o tratamento de dores neuropáticas dos territórios dos nervos trigêmio, glossofaríngeo, vago, Wrisberg e das raízes cervicais altas.

O segmento a longo prazo desses doentes oncológicos portadores de dores neuropáticas foi possível apenas nas últimas décadas com o aumento do tempo de sobrevida e nos ensinou que a recidiva das dores era inexorável e acontecia com latência variável de semanas a anos.

A tendência cirúrgica para o tratamento de dores de qualquer etiologia, oncológica ou não, é a de se evitar os métodos ablativos, pois em muitas ocasiões estaremos substituindo uma dor por outra, tão ou mais desagradável.

### **Neuroestimulação para o controle da dor oncológica**

A neuroestimulação é um importante método de obtenção de analgesia não destrutiva, cujos eventuais efeitos colaterais, podem ser abolidos por redução ou suspensão da estimulação. Sua eficácia está diretamente relacionada com a seleção dos doentes, dos materiais empregados e das técnicas adotadas.

A neuroestimulação pode, em muitos casos, ter sido o último recurso no tratamento de síndromes dolorosas de difícil controle, nestas últimas décadas. O fato de se constituir em terapêutica não ablativa já é por si só argumento de peso a colocá-la prioritariamente em relação a outros procedimentos utilizados para este mesmo mister.

Como todo novo método terapêutico, sofreu período de

desconhecimento, seguido por exagero e uso inadequado. Mais tarde caiu no descrédito e segregação; finalmente, nos dias atuais, chegou a amadurecer como opção confiável do arsenal neurocirúrgico para o controle da dor.

A simplicidade e a atual disponibilidade de aparelhos de tamanho reduzido com controles diversificados e completos trouxeram conforto e eficácia dos métodos de neuroestimulação.

A neuroestimulação transcutânea é utilizada com auxílio de eletrodos maleáveis, aderentes e ligados a geradores através de extensões de comprimentos variados; ou de eletrodos rígidos, fixos ao aparelho estimulador. Meios ionizantes podem otimizar o contacto de ambos os eletrodos mencionados.

A neuroestimulação das colunas dorsais da medula espinal é realizada através de eletrodos epidurais implantados tanto de maneira percutânea como por microlaminectomias. Em geral, os procedimentos de implantação podem ser realizados através de anestesia local ou sob analgesia e/ou anestesia parcial peridural. O mapeamento transoperatório por microestimulação da face dural em contacto com os eletrodos significa a obtenção de resultados mais confiáveis e afasta eventuais defeitos no sistema a ser implantado, aumentando a seletividade do alvo escolhido. A conformação dos eletrodos implantáveis de maneira percutânea predispõe seu deslocamento, sendo portanto indicados para regiões da coluna vertebral que apresentam menor mobilidade. Os eletrodos implantáveis "a céu aberto" oferecem maior área de contacto e menor possibilidade de deslocamentos; são usados preferencialmente nas regiões cervicais e em serviços que não dispõem de radioscopia.

A neuroestimulação cerebral profunda é obtida pela implantação de eletrodos delicados através de métodos estereotáxicos. Em nosso serviço o alvo é identificado através de ventriculografia com contraste hidrossolúvel. Em alguns serviços, a tomografia computadorizada e a imagem por ressonância magnética, são utilizados concomitantemente com a ventriculografia. Mas em nenhum, até o momento sem este antigo exame neurorradiológico.

Muitos doentes candidatos ao implante de sistema de neuroestimulação geralmente tem quadros algícos rebeldes há diversos métodos terapêuticos; destarte, mesmo pequena parcela de alívio toma-se significativa frente ao seu desconforto.

Somente os doentes que obtiveram melhora durante a fase de teste são encaminhados para proceder a internalização definitiva do sistema; entretanto, nem todos conseguem repetir seus resultados prévios. À medida em que o sistema envelhece, falhar em seu funcionamento vão se avolumando: redução da carga da bateria, isolamento dos eletrodos por fibrose (principalmente naqueles sujeitos à maior mobilidade

de da área estimulada), defeitos de material, deslocamentos dos eletrodos e, mais raramente, quadros infecciosos.

Os sistemas que estimulam alvos cerebrais profundos costumam necessitar voltagens menores, com economia do sistema gerador; raramente desenvolvem fibroses ao redor dos eletrodos, pois suas relações com os tecidos não resultam em traumatismos nas áreas de contacto.

Nos doentes submetidos a neuroestimulação de sítios opiáceos (substância periaqueductal mesencefálica e periventricular) pode ocorrer tolerância; esta pode ser minimizada com uso de antidepressivos tricíclicos e com padrões de estimulação, deliberadamente não uniformes. Em fases precoces (seis meses), o alívio se mantém em 60% dos implantados, enquanto que ao cabo de 18 meses, o alívio persiste em 39% destes pacientes. Vários autores consideram melhor resultado qualitativo em doentes portadores de dores oncológicas com perspectiva de sobrevida mais longa.

A neuroestimulação somatossensitiva cerebral profunda (cápsula interna e núcleos talâmicos específicos) utilizada no tratamento de dores crônicas, em especial nas neuropáticas com predomínio por desafferentação, oferece bons resultados na maior parte dos casos, exceto em duas síndromes: neuralgia pós-herpética e dores talâmicas.

A neuroestimulação medular é particularmente eficaz na síndrome algica pós-operatória (em especial quando há dano radicular moderado sem compressão evidente), síndrome causálgica, síndrome do "membro fantasma" e quadros neuropáticos variados. Analgesia significativa persiste, em

diversas séries, em cerca de 67%. Os resultados nos casos de dores bilaterais, de linha média, profundas, viscerais e acometendo membros do mesmo lado são insatisfatórios.

A estimulação transcutânea oferece bons resultados em cerca de 80% dos pacientes com lesões agudas, principalmente quando são acometidos territórios delimitados e com dores superficiais. Os resultados são desfavoráveis (30 a 40%) nos quadros dolorosos crônicos, difusos e profundos. Quanto maior o tempo de duração necessário para o tratamento, menor o efeito analgésico obtido.

Muito recentemente a neuroestimulação foi proposta de maneira consistente, para o tratamento das dores no doente oncológico. Os principais entraves eram: o prognóstico da doença de base, em particular o tempo esperado de sobrevida e a relação custo-benefício. Nos últimos anos as dores neuropáticas, que sabidamente respondem mal aos opiáceos, começaram a assolar os sobreviventes das medidas específicas do tratamento oncológico, incentivando o uso da neuroestimulação somatossensitiva.

O aumento do tempo de sobrevida requereu melhora equiparável a este aumento na qualidade da mesma e concebeu a difusão da neuroestimulação de sítios opiáceos para as dores decorrentes de excesso de nocicepção.

Nesta última década esta tendência teve parcial reversão com o uso de sistemas implantáveis para liberação de opiáceos no sistema nervoso (intraventricular, cisternal e subaracnoídeo), associadamente as dificuldades da formação de profissionais habilitados em estereotaxia.

### Summary

*The fear of cancer is undoubtedly related to pain. The limitations in therapeutics in relation to the cure, confuse themselves to the difficulties founded in the analgesia.*

*An expressive contingent of patients believes they will surely suffer from horrible pain since the diagnoses of the disease has been made.*

*This article tries to show that the advances achieved in the specific treatment of cancer, were also for the last years, followed by progresses obtained for a better quality of life, specially in relief of pain.*

*Updated notions of anatomy, physiology, neurochemistry, embiology and analgesic therapeutic are exposed.*

### Referências bibliográficas

- 1 - Bonica J.J. - The management of pain. Lea e Febiger Philadelphia, London, 1990.
- 2 - Fields H.L.F, Besson J.M. - Pain modulation. Progress in Brain Research, vol.77. Elsevier, Amsterdam, 1988.
- 3 - Foley K.M. - Pain Syndromes in Patients with Cancer. in Swedlow M, Ventafridda V. (ed): Cancer Pain - MPT Press Limited - pp. 45-54 - 1987.
- 4 - Hitchcock E.R. - Advances in stereotactic and functional neurosurgery. Proceedings of the 7th Meeting of the European Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery. Acta Neurochir. (WIRN) Suppl. 39, 1986.
- 5 - Oliveira J.R. JO. - Neuroestimulação para controle da dor. In Nitrini R (ed): Conduitas em neurologia 1991 - Clínica Neurológica HC/FMUSP. pp. 161-166.
- 6 - Schechter N.L. - Dor aguda em crianças. Interlivros. In Clínicas Pediátricas da América do Norte, Vol. 4, 1989.
- 7 - Tamargo R.J., Brem H. - Drug delivery to the central nervous system: a review. Neurosurgery Quartely 2(3): 259-279 - 1992 Raven Press Ltd, New York.
- 8 - Teixeira M.J. - Tratamento neurocirúrgico da dor. in Raia A.A, Zerbini E.J. (ed): Cirurgia Alipio Correa Neto. Savier São Paulo, vol. 2, ed.4, 1988, pp. 541-572.
- 9 - Wall P.D., Melzack R. - Textbook of pain. Churchill-Livingstone, Edinburgh, 1990.