

DOR CRÔNICA ONCOLÓGICA: AVALIAÇÃO E MANEJO

CHRONIC CANCER PAIN: EVALUATION AND MANAGEMENT

Daniel Ercolani¹, Lucas Brauner da Silva Hopf¹, Luciana Schwan^{2,3}

¹Acadêmico de Medicina da Associação Turma Médica 2018 da Escola de Medicina da PUCRS ²Médica-Fisiatra do Serviço de Fisioterapia do Hospital São Lucas da PUCRS ³Professora da Escola de Medicina da PUCRS

RESUMO

Introdução: A dor é um dos sintomas mais prevalentes e incapacitantes em pacientes oncológicos. A dor causada pelo câncer comumente é atribuída aos efeitos direto do tumor, ao tratamento da neoplasia maligna ou a outros distúrbios não relacionados a doença ou a seu tratamento. Apesar de ser altamente prevalente, a dor oncológica frequentemente é mal manejada, seja por parte do médico, do paciente, ou por questões sociais. O objetivo deste estudo foi realizar uma breve revisão da literatura sobre dor crônica oncológica, buscando informações relevantes para a prática clínica.

Métodos: Artigos recentes foram avaliados na plataforma PubMed, além de diretrizes e consensos nacionais e internacionais sobre o tema.

Resultados: O tratamento da dor crônica oncológica baseia-se na escada analgésica da Organização Mundial da Saúde, modificada em 2010, a qual tem em seu centro o uso de opioides, além de anti-inflamatórios não

esteroidais, medicações adjuvantes, terapias complementares e técnicas invasivas. Essa abordagem leva não apenas à melhora da qualidade de vida, como também ao aumento da sobrevida dos pacientes. A presença de dor deve ser sempre questionada nas consultas e as medicações modificadas quando o tratamento atual não estiver sendo efetivo. O uso de antidepressivos tricíclicos e anticonvulsivantes também devem ser considerados, dependendo do tipo de dor apresentada.

Conclusão: Sendo a dor crônica oncológica tanto importante quanto complexa, uma abordagem integral é necessária para que o paciente obtenha melhores resultados de seu tratamento.

Palavras-chave: opioides, medicina complementar, cuidados paliativos.

ABSTRACT

Introduction: Pain is one of the most prevalent and incapacitating symptoms in oncologic patients. The pain caused by cancer is usually attributed to direct effects of the tumor, treatment of the malignant neoplasm or to other disorders not related the disease or its treatment. In spite of being highly prevalent, cancer pain is often handled inappropriately, either by the physician, the patient, or for social issues. The objective of this study was to perform a short literature review regarding chronic cancer pain, searching for information that is relevant for clinical practice.

Methods: Literature review was performed in PubMed database, and national and international guidelines and consensus about the topic were also included.

Results: The treatment of chronic cancer pain is based on the World Health Organization analgesic ladder, modified in 2010, which has in its core the use of opioids, in addition to non-steroidal anti-inflammatories, adjuvant drugs, complementary therapies and invasive techniques. This

approach leads not only to a better quality of life, but also to an increase in patient survival. The presence of pain should always be questioned in consultations and medications modified when the current treatment is not effective. The employment of tricyclic antidepressants and anticonvulsants should also be considered, depending on the presented kind of pain.

Conclusion: Being chronic cancer pain both important and complex, an integrative approach is necessary so that the patient can reach better treatment results.

Keywords: opioids, complementary medicine, palliative care.

INTRODUÇÃO

Em oncologia, a dor é um dos sintomas mais relatados pelos pacientes, sendo muito frequente quadros de dor crônica. A dor do câncer é difusa e multifatorial. A sensibilização do nociceptor aferente primário (por fatores inflamatórios, acidose induzida pelo tumor, compressão de tecidos por invasão tumoral), nocicepção aguda (pós-operatório), compressão ou lesão de tecido nervoso e hiperalgesia devido a sensibilização central são os possíveis mecanismos que explicam a complexa e múltipla fisiopatologia da dor oncológica. Em uma meta-análise sobre a prevalência de dor em pacientes oncológicos, o sintoma estava presente em 55% dos pacientes durante o tratamento, em 66,4% dos paciente com doença avançada, metastática ou terminal, em 39,3% dos pacientes após tratamento curativo, e em 50,7% dos pacientes em qualquer estágio da doença (1). Além disso, uma grande proporção desses pacientes recebe tratamento insuficiente para sua dor, especialmente idosos, crianças, pacientes com metástases em seguimento ambulatorial, e minorias, sendo avaliação clínica inadequada pela equipe assistente considerada a principal barreira para o bom controle da dor oncológica (2). O manejo adequado da dor é importante por influenciar positivamente na qualidade

de vida relacionada a saúde desses pacientes, fornecendo valor prognóstico para sua sobrevivência (3). Este capítulo busca demonstrar de forma prática e concisa as principais ferramentas de avaliação e os principais tratamentos e intervenções para a dor crônica em pacientes oncológicos.

MÉTODOS

Foi realizada uma breve revisão da literatura através da base de dados PubMed, utilizando as palavras-chave “cancer pain” e “management”. Além disso, buscamos dados de diretrizes e consensos nacionais e internacionais, feitos pela Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (4), pela *American Society of Clinical Oncology* (5), pela *European Society for Medical Oncology* (6), e pela *Royal College of Physicians National Clinical Programme for Palliative Care* da Irlanda (7).

RESULTADOS

Avaliação da dor

Dor pode ser definida como “uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a dano tecidual real ou potencial, ou descrita em termos de tal dano” (8). A maior parte dos quadros de dor em oncologia é crônica, ou seja, com duração maior que 3 meses, sendo de característica mais contínua, podendo haver episódios de piora aguda conhecido como dor do tipo *breakthrough* (7,9). Cerca de 68% da dor oncológica ocorre pelo próprio tumor, porém 18% pode ser pelo tratamento da doença, 3% associado ao tumor, e 16% não relacionado ao mesmo (10). A Tabela 1 demonstra diversas causas de dor oncológica associadas ao tratamento (5). A presença de dor deve ser questionada em todas as consultas, e reavaliações devem ser feitas sempre que surgir nova dor (4). A avaliação do paciente pode ser feita a partir do conceito de “dor total”, cunhado por Dame Cicely Saunders, em que se leva em conta tanto os aspectos físicos

quanto os aspectos psicológicos, sociais e espirituais do paciente (7,9). A atenção semiológica dada aos descritores da dor possibilita definir o mecanismo neurofisiológico da condição dolorosa auxiliando no tratamento farmacológico com o alvo terapêutico mais definido e acertado. Dentro das características, é importante estabelecer se a dor é nociceptiva ou neuropática, pois irá influenciar nas escolhas terapêuticas. A dor nociceptiva pode também ser dividida em somática (de tecidos musculoesqueléticos e de característica bem localizada, latejante ou em pressão) e visceral (de órgãos internos e de característica difusa, em cólica ou em aperto). A dor neuropática ocorre por lesões do sistema nervoso central ou periférico, podendo ser em queimação, em choque ou em fincadas, podendo ser acompanhada de parestesias, hiperalgesia ou alodinia (7,9). Além disso, podemos utilizar escalas e questionários como o Inventário Breve da Dor e Questionário para Diagnóstico de Dor Neuropática (DN4) para complementar a avaliação da clínica (Figuras 1 e 2) (4).

Manejo da dor

Depois que a avaliação da dor for realizada, define-se o melhor esquema terapêutico a ser utilizado para o paciente. Para isso, se usa como guia a escada analgésica da Organização Mundial da Saúde (OMS), criada em 1986 e com modificações sugeridas em 2010, que estabelece passos para a implementação de diferentes intervenções farmacológicas e não-farmacológicas para o paciente, como mostra a Figura 3 (3,11). A escada é dividida em degraus que passam gradativamente por analgésicos não opioides, opioides “fracos”, opioides “fortes”, e técnicas invasivas, conforme o grau de dor do paciente. O tratamento será considerado ineficaz, ou seja, haverá passagem para o degrau seguinte, caso os analgésicos não atenuem os sintomas de forma esperada após uma semana com a associação utilizada na dose máxima preconizada. O objetivo do manejo da dor no paciente oncológico está na prescrição analgésica adequada

que forneça o alívio sustentado da dor, com efeitos adversos tolerados e que proporcione um benefício geral na qualidade de vida do paciente.

Dor leve

Para pacientes que não estão sob tratamento analgésico e com dor leve a moderada, inicia-se com drogas analgésicas e anti-inflamatórias. A baixa potência associada a efeitos colaterais limitam a eficácia desses medicamentos. Todos os analgésicos não opioides têm um efeito teto, ou seja, o aumento da dose acima de determinado nível não produz um efeito analgésico maior. Temos duas categorias: anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e analgésicos simples. Os AINEs são grupo de drogas que possuem efeito analgésico, anti-inflamatório e antipirético. Podem ser usados em conjunto com analgésicos simples em qualquer etapa da escada da OMS. Não causam tolerância ou dependência física ou psíquica (16). O local de ação desta classe é apenas a nível do tecido afetado, não tendo ação central, sendo bastante efetiva nos casos de dor nociceptiva, em particular no subtipo somático. Como efeitos secundários mais relevantes dos AINEs temos a considerar os efeitos gastrointestinais, renais, hematológicos, e reações de hipersensibilidade. Os analgésicos simples, como o paracetamol e a dipirona, apresentam ação analgésica e antipirética, não tendo, no entanto, ação anti-inflamatória significativa. (13,16). Atentar sempre ao risco de hepatotoxicidade com relação ao paracetamol, cuja dose não deve ser ultrapassada mais de 4g/24h quando administrado cronicamente.

Dor moderada

Para pacientes com dor moderada a despeito do uso de analgésicos não opioides, devem ser adicionados ao tratamento opioides “fracos”, como tramadol e codeína. A analgesia com opioides é mediada através de receptores centrais e não há teto máximo de ação. A dose pode ser

aumentada virtualmente sem limite, obviamente respeitando tolerância e efeitos adversos em cada paciente. Importante sempre dar preferência ao tratamento mais simples e menos invasivo, medicações orais são preferíveis a formulações transdérmicas e parenterais (14,18). Qualquer que seja o opioide selecionado, é sempre necessário administração regular do medicamento, 24 horas por dia, para que sejam atingidos níveis plasmáticos adequados. A codeína é opiáceo “fraco” não usado por via parenteral, tendo em torno de 1/10 da potência da morfina, sendo sua dose oral de 30 a 120 mg, via oral de 4/4 horas. O tramadol é usada para os casos de dor leve a moderada, disponível via oral e parenteral. Tem 1/10 da potência da morfina, dado via parenteral. Sua dose oral é de 200 a 400mg por dia e endovenoso é de 600 mg, divididos 4/4h (14).

Dor grave

Nesse degrau substituímos os opioides fracos por opioides fortes, como morfina, metadona, oxicodona e fentanil. A morfina é um derivado natural da papoula que é metabolizada no fígado em M3G e M6G, um ativo metabólito mais potente do que a morfina. A administração de 4/4 h, por qualquer via, é necessária para alcançar concentração terapêutica adequada. Pacientes que não estão com controle adequado da dor no segundo degrau da escada analgésica devem iniciar o tratamento com morfina, nas doses ideais de 5 a 10 mg de 4/4 h (15), aumentando de acordo com a necessidade. Dois terços dos pacientes com câncer necessitam de dosagem acima de 180mg/ dia. Dentre as principais complicações se destacam: a dependência psicológica, a dependência física e a depressão respiratória, sendo que todos estes efeitos colaterais são normalmente bem tolerados e manejados durante o tratamento (1). O fentanil é um analgésico sintético opiáceo, usado em anestesia por sua meia-vida curta. Disponível em adesivo (“*patch*”) para administração transdérmica para pacientes com dor crônica em câncer. Não demonstrou ser mais efetivo do que qualquer outro opiáceo,

embora para alguns pacientes ele apresente algumas vantagens por causar menos constipação, sedação e náusea quando comparado com a morfina (15). Pacientes em uso de morfina que converterão para fentanil devem permanecer com aquele medicamento para resgate, até o alcance do pico plasmático deste, que se dará entre 12 e 24 horas (15). A metadona é bem absorvida pela via oral, com meia vida média de 24h, podendo variar de 10 a 75 horas em diferentes pacientes. Deve ser usada com extremo cuidado, principalmente nos idosos, justamente por essa meia vida longa, significando que pode ocorrer acumulação. Os pacientes podem necessitar até de 6 doses por dia, inicialmente, mas o intervalo das doses vai ser mais prolongado, até que apenas uma ou duas doses sejam necessárias, por dia, para manutenção. Metadona pode ser útil em alguns pacientes que não respondam à morfina ou tenham intolerância a ela, sendo usada como um opiáceo de segunda linha (15). A oxicodona tem propriedades similares à morfina. Parece causar menos sedação, delírio, vômito e prurido, mas mais constipação. Embora não tenha metabólitos ativos clinicamente importantes, a concentração plasmática aumenta 50% na insuficiência renal, causando mais sedação. Tem meia vida em torno de 3,5 h que se prolonga em mais de uma hora na insuficiência renal. Sua biodisponibilidade oral é de $\frac{2}{3}$, ou mais, quando comparada com $\frac{1}{3}$ da morfina. Isto significa que a oxicodona, VO, é em torno de 1,5 a 2 vezes mais potente do que a morfina oral (17).

TRATAMENTOS ADJUVANTES

Os analgésicos adjuvantes são drogas desenvolvidas primeiramente para outras indicações que não o alívio da dor, mas com este efeito em certas situações. Também são chamados de co-analgésicos, podendo ser usados em combinação com outras drogas, em todos os graus da escada analgésica, com atuação especial nos casos de dor neuropática que não respondem suficientemente bem aos opiáceos. Os antidepressivos afetam muitos neurotransmissores envolvidos na nocicepção, blo-

quando a recaptação de serotonina e noradrenalina. Também podem melhorar a analgesia aumentando os níveis de morfina plasmática. O uso destes medicamentos (amitriptilina, imipramina, duloxetine, venlafaxina) pode levar a efeitos colaterais anticolinérgicos, como boca seca, visão embaçada, constipação, retenção urinária, hipotensão postural e confusão mental. Para minimizar os efeitos colaterais, deve-se iniciar com baixas doses e aumentar gradativamente. No caso de sedação ser um efeito colateral desejado, deve-se usar a amitriptilina (16, 17). Os anticonvulsivantes têm sua ação no alívio da dor pela supressão de circuitos hiperativos da medula e do córtex cerebral e estabilização das descargas neuronais nas membranas das vias aferentes primárias. Como exemplo destas drogas utilizadas tem-se a carbamazepina e a gabapentina, úteis nos quadros de dor neuropática (16). Os corticosteroides podem diminuir edema associado com condições inflamatórias e crescimento tumoral. Podem ser benéficos para pacientes em que a dor é causada pelo tumor exercendo pressão em estruturas sensíveis à dor como no caso de metástase cerebral e metástase hepática com distensão da cápsula. Também são úteis para dor neuropática devido à compressão nervosa pela massa tumoral ou infiltração de plexos ou nervos periféricos. Melhoram cefaléia devido a aumento de pressão intracraniana, reduzem dor óssea por metástase, além de produzir sensação de bem estar. Antiespasmódicos Em pacientes com dor em cólica, nos casos de obstrução intestinal, a dor pode ser aliviada por drogas que determinem o relaxamento das fibras musculares, como a hioscina, aliviando os espasmos intestinais. (16,17)

DOR CRÔNICA REFRACTÁRIA

Cerca de 10% dos pacientes com dor crônica oncológica não conseguem alívio da dor apenas com analgesia oral ou parenteral (6). Nesses casos costumam ser utilizadas técnicas invasivas, embora estas possam ser usadas em qualquer etapa do tratamento (3). Dentre elas se destacam os bloqueios nervosos e a analgesia intratecal ou epidural (6, 7).

TRATAMENTOS COMPLEMENTARES

Diversos tipos de tratamento podem ser utilizados em conjunto com a terapia padrão. Dentre elas estão incluídas acupuntura, massoterapia, musicoterapia, *mindfulness* e exercício físico (3,5). Embora essas abordagens tenham menos evidências para sua indicação, é importante discutir a possibilidade de utilizá-las no esquema de tratamento do paciente, levando-se em conta os riscos e benefícios de cada método.

CONCLUSÃO

A dor devido ao câncer é altamente prevalente e o manejo inadequado da dor tem impacto negativo na qualidade de vida e na sobrevivência do paciente. A dor oncológica é multifatorial e esforços deverão ser feitos para a melhor compreensão dos aspectos fisiopatológicos da dor e assim obter o controle dos sintomas. Na dor crônica oncológica, além da abordagem farmacológica, práticas integrativas deverão ser aplicadas com o objetivo de oferecer ao paciente uma medicina mais humanizada através de cuidados do aspecto físico, emocional e espiritual.

REFERÊNCIAS

1. Van Den Beuken-Van Everdingen MHJ, Hochstenbach LMJ, Joosten EAJ, Tjan-Heijnen VCG, Janssen DJA. Update on Prevalence of Pain in Patients with Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pain Symptom Manage*

- [Internet]. Elsevier Inc; 2016;51(6):1070–1090.e9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2015.12.340>
2. Reis-Pina P, Lawlor PG, Barbosa A. Cancer-Related Pain Management and the Optimal Use of Opioids. *Acta Med Port.* 2015;28(3):376–81.
 3. Scarborough BM, Smith CB. Optimal pain management for patients with cancer in the modern era. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2018; Available from: <http://doi.wiley.com/10.3322/caac.21453>
 4. Wiermann EG, Diz MDPE, Camponero R, Lages PSM, Araujo CS de, Bettega RT de C, et al. Consenso Brasileiro sobre Manejo da Dor Relacionada ao Câncer. *Rev Bras Oncol Clínica.* 2015;132–43.
 5. Paice JA, Portenoy R, Lacchetti C, Campbell T, Cheville A, Citron M, et al. Management of chronic pain in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2016;34(27):3325–45.
 6. Ripamonti CI, Santini D, Maranzano E, Berti M, Roila F. Management of cancer pain: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol.* 2012;23(SUPPL. 7).
 7. National Clinical Guideline. Pharmacological Management of Cancer Pain in Adults National Clinical Guideline n. 9 November 2015. 2015;(9). Available from: www.lenus.ie/hse/bitstream/10147/620783/1/nationalclinicalguideline9.pdf
 8. Loeser J, Arendt-Nielsen L, Baron R, Basbaum A, Bond M, Breivik H, et al. Pain Terms, A Current List with Definitions and Notes on Usage. In: *Classification of Chronic Pain* [Internet]. 2011. p. 209–14. Available from: http://www.iasp-pain.org/files/Content/ContentFolders/Publications2/ClassificationofChronicPain/Part_III-PainTerms.pdf
 9. Fink RM, Brant JM. Complex Cancer Pain Assessment. *Hematol Clin NA* [Internet]. Elsevier Inc; 2018;32(3):353–69. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2018.01.001>
 10. Gutsell T. A prospective study of the pathophysiology and clinical characteristics of pain in a palliative medicine population. *Am J Hosp Palliat Med* [Internet]. 2003;20(2):140–8. Available from: <http://ajh.sagepub.com/cgi/doi/10.1177/104990910302000213>

11. Vargas-Schaffer G. Is the WHO analgesic ladder still valid? Twenty-four years of experience. *Can Fam Physician*. 2010;56(6):514–7, e202–5.
12. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Adult Cancer Pain Version 2.2014
13. 2. 14. Kalso E, Vainio A. M Morphine and oxycodone hydrochloride in the management of cancer pain. *Clin Pharmacol Ther*. 1990 May;47(5):639-46
14. 1. Rodríguez RF, Bravo LE, Castro F, Montoya O, Castillo JM, Castillo MP, et al. Incidence of weak opioids adverse events in the management of cancer pain: a double-blind comparative trial. *J Palliat Med*. 2007;10(1):56
15. Duarte Souza JF, Lajolo PP, Pinczowski H, del Giglio A. Adjunct dipyrone in association with oral morphine for cancer-related pain: the sooner the better. *Support Care Cancer*. 2007;15(11):1319-23.
16. Ministério da Saúde (BR), Instituto Nacional de Câncer. Cuidados paliativos oncológicos: controle de sintomas. Rio de Janeiro; 2001
17. EPEC-O Participants Handbook, 2005 Oxford Textbook of Palliative Medicine, 3rd Edition, 2005