

## A dor do câncer

Prof. Dr. Wiliam Alves do Prado\*

Dor de intensidade e característica variáveis está presente em 25 a 60% dos pacientes portadores de câncer à época do diagnóstico. Na vasta maioria dos casos (> 80%), entretanto, a dor por câncer pode e deve ser controlada. A dor por câncer se origina da presença do próprio tumor em um ponto qualquer do organismo produzindo reação inflamatória, obstrução ou pressão mecânica; de ponto à distância do tumor (metástases, neuropatia por invasão tumoral); como resultado do tratamento do câncer (mucosite por irradiação; dor actínica) ou de métodos para diagnóstico do câncer (punção de medula óssea). Quanto à duração a dor por câncer pode ser aguda ou crônica; quanto à natureza pode ser nociceptiva ou neuropática, e quanto à localização pode ser somática ou visceral. A dor do câncer é multifatorial e tem natureza dinâmica, isto é, pode se alterar com o curso da doença podendo evoluir em intensidade e multiplicar-se em termos de localização e características.

Em 1990 a OMS estabeleceu um protocolo para o tratamento da dor por câncer a ser mundialmente seguido. Este protocolo, conhecido como "escada de quatro degraus", preconiza o uso de recursos que progridem desde os fármacos mais simples até procedimentos cirúrgicos complexos. No primeiro degrau do protocolo (correspondente à dor moderada ou de baixa intensidade) é utilizado por via oral analgésico não-opiíide, como dipirona, paracetamol (acetaminofeno) ou antiinflamatório não-esteroidal, ou analgésico opiíide fraco como a codeína. Quando a dor resiste ao uso isolado de uma destas drogas, pode ser utilizada a associação de codeína com qualquer uma das demais, aproveitando-se do reconhecido sinergismo existente entre elas. A ineficácia dessa associação permite que se vá para o segundo degrau da escada (dor de média intensidade), no qual se utilizam opiíides mais potentes como a morfina, metadona ou oxicodona, inicialmente por via oral. Neste degrau é possível o uso subcutâneo, intravenoso ou retal de morfina, o uso sublingual ou retal de buprenorfina ou o uso transdérmico de fentanil. Ainda neste degrau, pode-se utilizar morfina por via peridural. No segundo degrau pode-se utilizar, ainda, o tramadol, agonista  $\mu$ -opíide que consiste em dois enantiômeros que atuam como fracos inibidores da recaptção de serotonina (L-tramadol) e de noradrenalina (R-tramadol). No terceiro degrau (dor intensa) disponibilizam-se procedimentos invasivos de bloqueio de gânglios ou plexos. Finalmente, no quarto degrau (dor severa) utilizam-se procedimentos cirúrgicos complexos como a cordotomia, a mielotomia ou a rizotomia. Nos primeiro a terceiro degraus, podem ser associados ao tratamento o uso de laxantes, anti-eméticos e ansiolíticos, que não possuem propriedade analgésica, mas ajudam no controle de efeitos colaterais de outros medicamentos. Antidepressivos (nortriptilina, imipramina, amitriptilina, venlafaxina, duloxetina) são freqüentemente associados ao tratamento de primeiro e segundo degraus, mas não quando o paciente já utiliza o tramadol, para se evitar o risco de síndrome serotoninérgica.

A iniciativa da OMS não resultou em comprovado benefício clínico, mas amplificou a noção de que é possível o efetivo tratamento da dor do câncer. Mais do que isso, a possibilidade de se tratar a dor do câncer foi utilizada como eficiente arma política para garantir minimamente a disponibilidade de drogas para tratamento da dor do câncer (ver Cleary, 2007). Na imensa maioria dos casos, o benefício clínico não foi alcançado. A principal causa do insucesso foi o uso de opiíide em regime de dose subestimada, dificuldade presente mesmo em países em que a assistência médica é considerada como sendo bem desenvolvida.

Não se tem noção exata da quantidade de opiíides ora disponível no Brasil, mas é crescente a oferta de alternativas analgésicas no mercado brasileiro. Todos os analgésicos não opiíides citados acima estão disponíveis no Brasil. Além dos analgésicos

opiáceos (morfina e codeína), estão disponíveis diversos analgésicos opióides que se diferenciam principalmente pela farmacocinética, como fentanil e buprenorfina (disponíveis em diferentes formas de administração), meperidina, metadona, oxicodona e hidrocodona, hidromorfona, nalbufina, remifentanil, sufentanil e tramadol. Como adjuvantes podem ser encontrados os antidepressivos citados acima. O uso associado de anticonvulsivantes (carbamazepina, fenitoína, oxcarbazepina, gabapentina e pregabalina), é proposta mais recente, parecendo ser úteis no controle da dor neuropática associada ao câncer.

### **Analgesicos não opióides**

A dor de baixa intensidade que acompanha o câncer é inicialmente tratada com acetaminofeno, dipirona ou por droga antiinflamatória não-esteroidal. O acetaminofeno é inibidor da cicloxigenase, reduz a síntese de óxido nítrico e facilita o sistema serotoninérgico (ver Bertolini et al., 2006), nenhum destes mecanismos sendo suficiente para explicar o efeito terapêutico da droga. Recentemente demonstrou-se que a facilitação de mecanismos canabinóides endógenos possa estar envolvida no mecanismo de ação do acetaminofeno (Umathe et al., 2009). A dipirona, assim como o flurbiprofeno e o diclofenaco, estimulam a via arginina/óxido nítrico/cGMP/canal de K-ATP-dependente, o que diminui os efeitos da hipersensibilização inflamatória do nociceptor (ver Ferreira, 2002). Os analgésicos antiinflamatórios não-esteroidais (aspirina, diclofenaco, ibuprofeno, cetoprofeno, ceterolaco, naproxeno, nimesulida) atuam inibindo as cicloxigenases tipos 1 e 2, o que reduz a produção de agentes pró-nociceptivos na área de lesão. A eficácia dos antiinflamatórios não-esteroidais obtida no início do controle da dor pode cair progressivamente, o que estimula o usuário a aumentar a dose da droga. Estes compostos, no entanto, possuem efeito analgésico "teto" que, infelizmente, não é acompanhado pelos efeitos colaterais da droga que tendem a piorar com o aumento da dose sem melhora do efeito analgésico.

### **Analgesicos opióides**

Analgesicos opióides atuam via interação com receptores opióides classificados em  $\mu$  (MOP),  $\delta$  (DOP) e  $\kappa$  (KOP), todos acoplados negativamente com adenilil ciclase via proteína Gi. Ocupação do receptor  $\mu$  abre canais de K<sup>+</sup>, o que hiperpolariza a membrana e resulta em inibição da ativação do neurônio; e inibe a abertura de canais de cálcio operados por voltagem, o que conseqüentemente reduz a liberação de neurotransmissor pelo terminal nervoso. Receptores  $\mu$ -opióides são encontrados em estruturas encefálicas como a substância cinzenta periquedutal (onde agonista  $\mu$  ativa vias descendentes de controle da entrada de impulsos nociceptivos na medula espinal), amígdala, tálamo medial e córtex prefrontal (onde agonista  $\mu$  inibe componente afetivo da dor), substância gelatinosa da medula espinal (onde agonista  $\mu$  previne a liberação de neurotransmissor pelo aferente primário e hiperpolariza a membrana da célula espinal de segunda ordem) (ver Cleary, 2007; Benarroch, 2008). Ação periférica de agonistas opióides é possível em nociceptores localizados em territórios inflamados (ver Coutaux et al., 2005).

A escolha do opióide mais conveniente é influenciada por sua potência analgésica, via de administração, duração do efeito e afinidade por receptor. Morfina ainda é o padrão dos analgésicos opióides no tratamento da dor do câncer. Está disponível para uso oral (nas formas de liberação imediata ou lenta), parenteral e intraespinal. A morfina é metabolizada no fígado onde é conjugada ao ácido glucurônico e em seguida eliminada na forma de 6- (15%) e 3-glucuronídeo (60%). Este metabólito pode atuar como antagonista opióide quando em alta concentração no sangue.

Codeína e tramadol são opióides indicados para o manejo da dor moderada do câncer. Codeína é uma pró-droga e seu fraco efeito analgésico depende principalmente de sua quebra em morfina por citocromos hepáticos. Tramadol tem fraca ação agonista opióide e inibe a recaptação de monoaminas na medula espinal e, por consequência, intensifica a via descendente inibitória da dor.

Para controlar dor de média intensidade pode se utilizar opióide como morfina, oxicodona, meperidina, fentanil, buprenorfina ou metadona. Em termos de potência analgésica e duração do efeito, morfina e oxicodona são comparáveis. Fentanil é um opióide potente, porém de duração de efeito muito curta. No entanto, a forma transdérmica do fentanil tem efeito de longa duração que é útil para o manejo da dor por câncer. A metadona tem efeito analgésico comparável ao da morfina, porém a duração de seu efeito é mais longa. Quando a via oral resulta em vômitos, uma alternativa é o uso de buprenorfina por via sublingual ou retal, ou de fentanil na forma transdérmica. Em humanos a buprenorfina atua como agonista parcial em receptores  $\mu$ -opióides (resultando analgesia supraespinal, miose e depressão respiratória) e como antagonista em receptores  $\kappa$ -opióides (ações analgésica, disforiante e psicotomimética limitadas) (ver Cleary, 2007).

De um modo geral, a via oral é a preferida para a administração de opióides, por ser a mais simples e prescindir de treinamento especial. A via epidural ou a via intratecal pode ser utilizada quando se deseja obter efeito analgésico de longa duração utilizando pequena dose de opióide. A via intraespinal, entretanto, requer cuidados especiais e pessoal treinado para sua instalação.

Os principais efeitos colaterais dos opióides incluem constipação, náusea, vômito, prurido, sedação, retenção urinária e depressão respiratória. Xerostomia, refluxo gastroesofágico, obstrução do ducto biliar, rigidez muscular, cefaléia, imunossupressão e diaforese são outros efeitos colaterais dos opióides (ver Harris, 2008). Em pacientes idosos pode ocorrer confusão, alucinação e disforia. A depressão respiratória é o efeito mais temido, porém pouco freqüente durante o uso crônico de opióide e pode ser antagonizada pelo uso do antagonista opióide naloxona.

O uso crônico de opióides para o controle da dor do câncer pode desenvolver quadro de tolerância (necessidade de aumentar a dose da droga para continuar obtendo o efeito analgésico obtido no início do tratamento). No caso da dor do câncer a constatação de tolerância ao opióide não é tão óbvia, visto que a doença progride e pode alterar a localização e características da dor sentida inicialmente. No entanto, um sinal de que está ocorrendo tolerância é a descrição pelo paciente de que a duração do efeito analgésico está progressivamente mais curta. Nestas condições pode ser necessário o aumento da dose de opióide o que, infelizmente, pode tornar insuportáveis os efeitos colaterais da droga. Freqüentemente, a troca da medicação ou da via de administração permite contornar o problema ao menos temporariamente.

Hiperalgisia é um efeito colateral dos opióides descrito mais recentemente e que é freqüentemente não reconhecido pela equipe médica. Trata-se de fenômeno em que o analgésico opióide produz dor insuportável em alguns pacientes, embora tenha sido útil para controlar a dor alguns dias antes. Confundido com tolerância, o quadro de hiperalgisia piora quando se procura controlar a dor aumentando a dose do opióide. Para controlar a hiperalgisia induzida por opióide estão descritas providências tais como (ver Harris, 2008): trocar o opióide, sendo a metadona uma boa opção porque possui atividade antagonista em receptores N-metil-D-aspartato (NMDA). A cetamina, outro antagonista NMDA é alternativa. Outras opções incluem o uso epidural ou intravenoso de clonidina (ver abaixo) ou a infusão intravenosa de naloxona em baixa dose (0.05 mg/h) que, interessantemente, bloqueia a hiperalgisia mas não impede o efeito analgésico do uso concomitante de agonista opióide.

---

## Novas alternativas analgésicas

O uso de clonidina por via intratecal tem sido proposto como alternativa para o manejo da dor severa, particularmente a dor neuropática por câncer. O mecanismo da clonidina envolve seu efeito agonista  $\alpha_2$ -noradrenérgico que na medula espinal resulta em inibição da célula espinal nociceptiva de segunda ordem. O ziconotida (SNX 111), também por via intratecal, tem sido preconizado como útil no controle da dor por câncer resistente a opióides. O ziconotida é um potente e seletivo antagonista de canais de cálcio do tipo N, desta ação resultando redução da liberação espinal de neurotransmissores. A cetamina tem sido usada com relativo sucesso no controle da dor por câncer (ver Guindon et al., 2007). A cetamina é antagonista de receptores glutamatérgicos do tipo NMDA, que sabidamente estão envolvidos na transmissão espinal de estímulos nociceptivos de alta frequência. Finalmente, é crescente a busca por ligantes bivalentes, que são drogas que consistem em dois centros ativos separados por espaçador químico. Por exemplo, ligando oximorfona (agonista  $\mu$ -opióide) com naltrindol (agonista  $\delta$ -opióide), obtém-se um ligante bivalente que seria capaz de promover analgesia com reduzida propensão à tolerância (ver Dietis et al., 2009).

## Bibliografia

- Benarroch EE. *Descending monoaminergic pain modulation: bidirectional control and clinical relevance*. Neurology 2008;71:217-21;
- Bertolini A, Ferrari A, Ottani A, Guerzoni S, Tacchi R, Leone S. *Paracetamol: new vistas of an old drug*. CNS Drug Rev. 2006;12:250-75;
- Borsook D, LeBel AA, McPeck B. *The Massachusetts General Hospital handbook of pain management*. Little Brown and Co., New York, USA, 1995;
- Cleary FG. *The pharmacologic management of cancer pain*. J Palliat Med 2007;10:1369-94;
- Coutaux A, Adam F, Willer JC, Le Bars D. *Hyperalgesia and allodynia: peripheral mechanisms*. Joint Bone Spine 2005;72:359-71;
- Dietis N, Guerrini R, Calo G, S. Salvadori S, Rowbotham DJ, Lambert DG. *Simultaneous targeting of multiple opioid receptors: a strategy to improve side-effect profile*. Br J Anaesth 2009;103:38-49;
- Ferreira SH. *Peripheral analgesic sites of action of anti-inflammatory drugs*. Int J Clin Pract Suppl. 2002;128:2-10;
- Harris JD. *Management of expected and unexpected opioid-related side effects*. Clin J Pain 2008;24 (Suppl):S8-S13;
- Mercadante S, Arcuri E. *Pharmacological management of cancer pain in the elderly*. Drugs Aging 2007;24:761-776;
- Umathe SN, Manna SS, Utturwar KS, Jain NS. *Endocannabinoids mediate anxiolytic-like effect of acetaminophen via CB1 receptors*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2009;33:1191-9.

---

\* Professor Titular do Departamento de Farmacologia da FMRP - USP