

Etiologia, características, mecanismos e controle da dor neuropática associada ao câncer: uma breve abordagem

David Wilson Ferreira *

Atualmente, de acordo com a Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP - *International Association for the Study of Pain*), a dor é conceituada como uma sensação ou experiência emocional desagradável, associada a dano tecidual real ou potencial, ou descrita nos termos de tal dano. A severidade da dor não é diretamente proporcional à quantidade de tecido lesado e muitos fatores podem influenciar a percepção deste sintoma.

Neste sentido, vale lembrar que o conceito de dor como um fenômeno diretamente relacionado à extensão da lesão tecidual foi preponderante até a década de 60. Esta é a razão pela qual os primeiros trabalhos sobre avaliação da dor mediam, exclusivamente, sua intensidade. Após a publicação do trabalho de Melzack e Torgerson (1971) enfatizando a importância das três dimensões da dor, i.e. sensorial-discriminativa, motivacional-afetiva e cognitiva-avaliativa, sustentadas por sistemas fisiologicamente especializados no sistema nervoso central (SNC), foi desenvolvida a primeira escala multidimensional de avaliação da dor. A dimensão sensorial-discriminativa é influenciada, primariamente, pelos sistemas espinais de condução rápida; a dimensão motivacional-afetiva é processada pelas estruturas da formação reticular do tronco encefálico e límbicas, que sofrem influência dos sistemas nociceptivos de condução espinal lenta. As unidades neocorticais comparam a informação nociceptiva com as experiências passadas e exercem controle sobre as estruturas responsáveis pela dimensão sensitivo-discriminativa e afetivo-motivacional. Da interação destes aspectos, resulta a informação localizada temporal e espacialmente, quantificada e qualificada; bem como a tendência motivacional direcionada à fuga, defesa, retirada ou ataque; e a modificação do afeto. A interpretação da informação processada por unidades cognitivas é condicionada pelas experiências prévias e pode gerar respostas diferentes à experiência dolorosa, tanto em diferentes indivíduos quanto em diferentes momentos do mesmo indivíduo. De maneira geral, a dor é sempre subjetiva e pessoal.

Em pacientes com câncer, a dor pode ser o sintoma de apresentação da doença e sua prevalência aumenta com a progressão da mesma. Além disso, pode desenvolver-se como uma complicação do tratamento. Estima-se que 50-90% dos pacientes com câncer convive com a dor durante a vida. A dor em pacientes com câncer pode ser dividida em aguda e crônica, podendo ser resultado do próprio tumor invadindo ou destruindo estruturas corporais; de efeitos colaterais das modalidades de tratamento; ou mesmo de comorbidades.

A dor aguda é mais frequentemente associada a intervenções diagnósticas ou terapêuticas relacionadas ao câncer. Abordagens diagnósticas prejudicam diretamente os tecidos, especialmente os nervos, resultando em dor. Já a dor crônica no câncer pode ser diretamente relacionada ao tumor, mas também a estratégias de tratamento.

Um estudo europeu realizado recentemente demonstrou que 670 dos 1.051 pacientes com câncer avaliados apresentaram algum tipo de dor: 534, dor nociceptiva; 113, dor neuropática; e 23 foram não classificados. Corroborando com esses achados, outro estudo realizado por Bennett e colaboradores estimou que de 18,7% a 21,4% de pacientes com câncer possuem dor neuropática associada ao câncer.

A dor neuropática associada ao câncer é caracterizada pelos pacientes como uma sensação espontânea do tipo "queimação" ou dor do tipo "pontadas", principalmente nas extremidades (mãos e pés) e sentida à noite; podendo ser constante ou intermitente. Além disso, esses sintomas podem acompanhar prejuízo motor, perda sensorial

profunda, perda da propriocepção; bem como disfunção de órgãos entéricos e bexiga, anormalidades das fibras pupilo-motora e hipotensão ortostática. Logo, estes sintomas adicionais pioram ainda mais a qualidade de vida destes pacientes, uma vez que simples atividades diárias, como vestir uma roupa ou pentear os cabelos, são afetadas.

A dor neuropática associada ao câncer é um processo de várias etapas e apresentações clínicas, possuindo etiologia e sintomatologia complexas e pouco compreendidas. De maneira geral, a dor pode surgir devido a danos físicos ou químicos em neurônios periféricos ou centrais ou mesmo no sistema de condução neural. Alguns exemplos de mecanismos patofisiológicos são:

- Resposta inflamatória local e sistêmica, com produção de citocinas pró-inflamatórias, facilitam transmissão da dor.
- Dor diretamente relacionada ao tumor: as células cancerosas podem causar a invasão de tecidos sensíveis a estímulo mecânico, resultando em dor visceral, por exemplo; ou encarceramento ou lesão de nervos, resultando em dor neuropática, por exemplo. Os tumores atraem células do sistema imune que, por sua vez, liberam mediadores (endotelina, prostaglandinas e fator de necrose tumoral alfa -TNF- α , por exemplo), que excitam ou sensibilizam neurônios aferentes primários nociceptivos periféricos. Os tumores também liberam prótons, o que causa acidez local, facilitando a resposta inflamatória. A dor contínua induz, e pode parcialmente ser mantida por, um estado de sensibilização central. As enzimas proteolíticas produzidas por células do tumor podem danificar as fibras neurais sensoriais e simpáticas, causando dor neuropática. De maneira simplista, estes e outros mecanismos estão esquematicamente ilustrados abaixo, nesta figura publicada em uma revisão no jornal *Nature Reviews-Cancer* (Mantyh, P.W. et al., 2002).

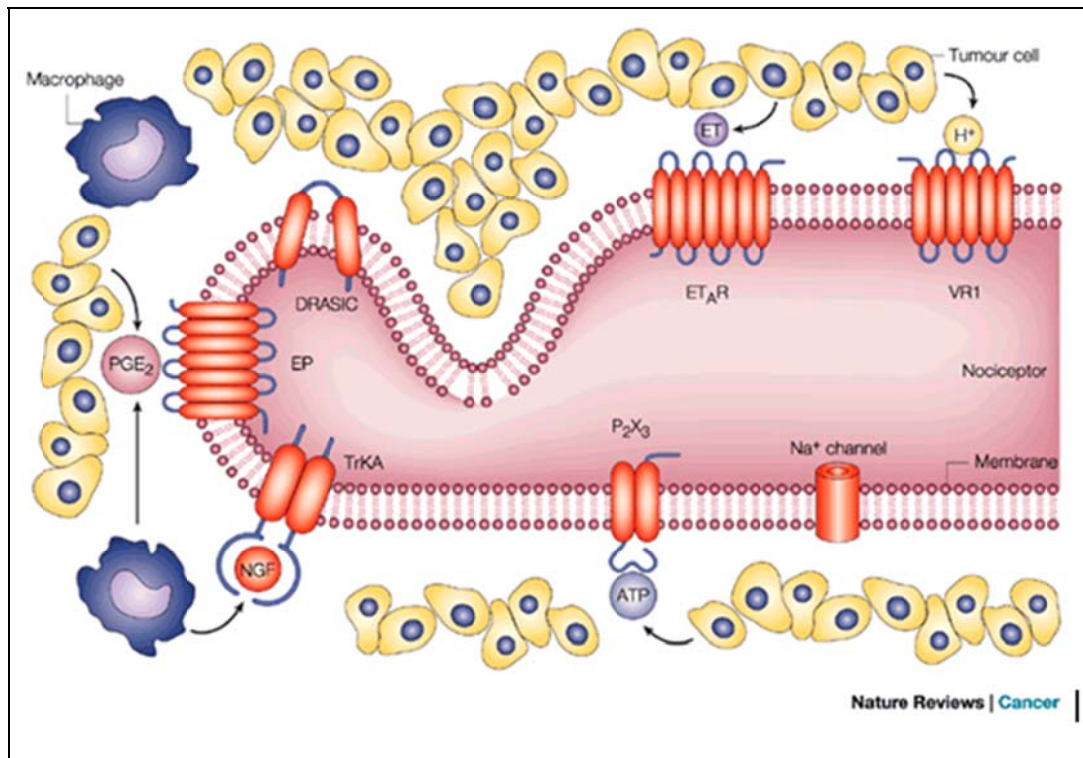


Figura 1: Detecção por neurônios sensoriais de estímulos nocivos produzidos por tumores. Os nociceptores (em vermelho) utilizam vários tipos diferentes de receptor para detectar e transmitir sinais de estímulos nocivos que são produzidos por células cancerosas (amarelo) ou outros

aspectos do microambiente do tumor. Os receptores vanilóide-1 (VR1) detectam prótons extracelulares (H⁺), enquanto os receptores de endotelina-A (ETAR) detectam endotelinas (ET), todos liberados por células cancerosas. Canais iônicos sensíveis a ácido (DRASIC) detectam estímulos mecânicos, como distensão de fibras sensoriais pelo crescimento do tumor. Outro receptor expresso pelos neurônios sensoriais é o receptor de prostaglandinas (EP), que detecta a prostaglandina E2 (PGE2), produzida pelo tumor e células inflamatórias (macrófagos, em púrpura-*Macrophages*). O fator de crescimento do nervo (NGF), liberado pelos macrófagos, liga-se ao receptor tirosina-quinase (TrkA), enquanto o ATP extracelular se liga ao receptor purinérgico (P2X3). A ativação destes receptores aumenta a excitabilidade dos nociceptores, induzem fosforilação de canais de sódio 1.8 e/ou 1.9 (Na⁺ channel) e diminuem o limiar necessário para excitação dos nociceptores.

- Dor óssea induzida por câncer metastático: Metástase óssea é um elemento importante da dor neuropática associada ao câncer. O osso é um local de metástase prevalente e a lesão ou infiltração dos neurônios sensitivos que inervam a medula óssea causa dor. Ocorrem alterações no metabolismo normal do osso, com perda de mecanismos que regulam normalmente o equilíbrio entre as atividades osteoblástica (formação do osso) e osteoclástica (quebra do osso). Com o avanço da doença, o osso perde a força mecânica e é sujeito à osteólise, fratura patológica e microfraturas. A distorção mecânica do periósteo pode ser uma fonte principal de dor.
- Dor neuropática associada à quimioterapia/radioterapia: a neuropatia associada à quimioterapia surge devido a diferentes mecanismos (veja nosso editorial nº 170 - "Neuropatia e dor neuropática induzida pelo tratamento com quimioterápicos: mecanismos e perspectivas"), incluindo a ruptura da função das tubulinas (responsável pela formação dos microtúbulos, que permitem a mobilidade de células) por agentes quimioterápicos, com liberação das citocinas, resultando em degeneração dos neurônios sensitivos e sensibilização dos aferentes nociceptivos primários. A radioterapia pode causar fibrose de tecido com compressão de nervo e obstrução microvascular do nervo. A compressão ou a lesão do tecido nervoso contribui para a sensibilização central.

Não obstante, vale ressaltar que outros fatores agravantes como condições psicológicas, transtornos do humor e tipo de personalidade podem influenciar a percepção e intensidade da dor.

O Instituto Nacional do Câncer (INCA - Ministério da Saúde) reuniu especialistas e publicou em 2001 um manual técnico (http://www.inca.gov.br/publicacoes/manual_dor.pdf) intitulado "Cuidados paliativos oncológicos: controle da dor". Neste manual estão descritos os métodos para o controle da dor. A terapêutica preferencial para o alívio da dor deve ser o tratamento do câncer em si sempre que possível. Porém, o controle da dor pode exigir medidas como cirurgias, radio e quimioterapia. O uso de medicamentos analgésicos, suportes psicológico e fisioterápico, bloqueio de nervos, secção de vias sensitivas e estimulação das vias supressoras da nocicepção são complementares à terapia anticancerosa. A utilização de medicamentos analgésicos e adjuvantes é a terapêutica mais frequente. Preconiza-se o uso preferencial da via oral e a administração dos fármacos em horários preestabelecidos e não sob regime de demanda. Ainda, propõe-se o uso de agentes anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs), analgésicos opioides fracos e fortes (aspirina, codeína e morfina, respectivamente), nesta

sequência, para dores de intensidade crescente. A terapia combinada, associada a estes fármacos, pode ser feita com antidepressivos, anticonvulsivantes, entre outros.

Embora vários avanços tenham ocorrido com relação à compreensão de alguns mecanismos envolvidos na dor neuropática associada ao câncer, pesquisas adicionais ainda são necessárias para melhor compreender a complexidade desta patologia; bem como apontar alvos terapêuticamente viáveis, a fim de prevenir o progresso da dor (aguda -> crônica) ou reduzir os sintomas no estágio de dor crônica, dando a esses pacientes uma melhor perspectiva e qualidade de vida.

Referências:

- Bennett, M.I., Rayment, C., Hjermstad, M., Aass, N., Caraceni, A., Kaasa, S. (2012). Prevalence and aetiology of neuropathic pain in cancer patients: a systematic review. *Pain*. 153(2):359-65.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Cuidados paliativos oncológicos: controle da dor (manual técnico) - Rio de Janeiro: INCA, 2001. Disponível em: http://www.inca.gov.br/publicacoes/manual_dor.pdf
- Esin, E., Yalcin, S. (2014). Neuropathic cancer pain: What we are dealing with? How to manage it? *Onco Targets Ther*. 7:599-618. IASP. Dor do Câncer. Disponível em: http://www.iasp-pain.org/files/Content/ContentFolders/GlobalYearAgainstPain2/CancerPainFactSheets/CancerPain_Portuguese.pdf
- Julius, D., Basbaum, A.I. (2001). Molecular mechanisms of nociception. *Nature*. 413(6852):203-10.
- Mantyh, P.W., Clohisy, D.R., Koltzenburg, M., Hunt, S.P. (2002). Molecular mechanisms of cancer pain. *Nat Rev Cancer*. 2(3):201-9.
- Melzack, R., Torgerson, W.S. (1971). On the language of pain. *Anesthesiology*. 34(1):50-9.
- Pimenta, C.A.M, Koizumi, M.S., Teixeira, M.J. (1997). Dor no doente com câncer: características e controle. *Revista Brasileira de Cancerologia* - Volume 43 nº1 Jan/Fev/Mar 1997. Disponível em: http://www.inca.gov.br/rbc/n_43/v01/artigo2_completo.html
- Rayment, C., Hjermstad, M.J., Aass, N., Kaasa, S., Caraceni, A., Strasser, F., Heitzer, E., Fainsinger, R., Bennett, M.I. (2013). Neuropathic cancer pain: prevalence, severity, analgesics and impact from the European Palliative Care Research Collaborative-Computerised Symptom Assessment study. *Palliat Med*. 27(8):714-21.
- Taxonomia da dor (IASP). Disponível em: <http://www.iasp-pain.org/Taxonomy#Pain>
- van den Beuken-van Everdingen, M.H., de Rijke, J.M., Kessels, A.G., Schouten, H.C., van Kleef, M., Patijn, J. (2007). Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Ann Oncol*. 18(9):1437-49.

* Farmacêutico Generalista, doutorando do Laboratório de Dor do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP