

Tópicos em destaque na

Dor irruptiva oncológica

COORDENADORA | Rosa Maria Fragoso



Tópicos em destaque na

Dor irruptiva oncológica

COORDENADORA | Rosa Maria Fragoso



PERMANYER

www.permanyer.com

© 2022 Permanyer Portugal

Av. Duque d'Ávila, 92, 6.º Dtº

1050-084 Lisboa

Tel.: 21 315 60 81

permanyer@permanyer.com



www.permanyer.com



Impresso em papel totalmente livre de cloro



Este papel cumpre os requisitos de ANSI/NISO
Z39-48-1992 (R 1997) (Papel Estável)

ISBN: 978-84-19418-30-2

Ref.: 6177AP201

Reservados todos os direitos

Sem prévio consentimento da editora, não poderá reproduzir-se, nem armazenar-se num suporte recuperável ou transmissível, nenhuma parte desta publicação, seja de forma electrónica, mecânica, fotocopiada, gravada ou por qualquer outro método. Todos os comentários e opiniões publicados são da responsabilidade exclusiva dos seus autores.

Autores

Adoindo Pimentel

*Serviço de Psiquiatria
Competência em Medicina da Dor
Unidade de Estudo e Tratamento da Dor
Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil
(IPO-FG) Porto*

Ana Agrelo

*Serviço de Anestesia
Competência em Medicina da Dor
Unidade de Estudo e Tratamento da Dor
Instituto Português de Oncologia Francisco
Gentil (IPO-FG)
Porto*

Artur Aguiar

*Serviço de Radioterapia
Unidade de Estudo e Tratamento da Dor
Instituto Português de Oncologia Francisco
Gentil (IPO-FG)
Porto*

Diana Fontanete

*Serviço de Psiquiatria
Unidade de Estudo e Tratamento da Dor
Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil
(IPO-FG)
Porto*

Germano Adrega Cardoso

*Serviço de Anestesia
Unidade de Estudo e Tratamento da Dor
Instituto Português de Oncologia Francisco
Gentil (IPO-FG)
Porto*

Maria Fragoso

*Serviço de Oncologia Médica
Competência em Medicina da Dor
Unidade de Estudo e Tratamento da Dor
Instituto Português de Oncologia Francisco
Gentil (IPO-FG)
Porto*

Abreviaturas

ASTRO	<i>American Society of Therapeutic Radiology and Oncology</i>	PIFB	bloqueio interfascial pecto-intercostal
CG-I	perceção global de melhoria na perspetiva do médico	PMQ	Pain Medication Questionnaire
COMM	<i>Current Opioid Misuse Measure</i>	QoL	qualidade de vida
DIO	dor irruptiva oncológica	QT	quimioterapia
DN	dor neuropática	SBRT	técnica de radioterapia esterotáxica corporal
DO	dor oncológica	SF-12	<i>12-Item Short Form Health Survey</i>
EVN	escala verbal numérica	SINS	<i>spinal instability neoplastic score</i>
IASP	<i>International Association for the Study of Pain</i>	SNSp	sistema nervoso simpático
MOS-SS	<i>Medical Outcomes Study-Sleep Scale</i>	SOAPP	<i>Screening and Opioid Assessment for Patients with Pain</i>
PGI-I	perceção global de melhoria na perspetiva do doente	TC	tomografia computadorizada
		ZBI-12	<i>Zarit Caregiver Burden Interview Short Form</i>

Índice

Prefácio	VI
<i>Maria Fragoso</i>	
Capítulo 1	
A dor em oncologia e a dor irruptiva oncológica	1
<i>Maria Fragoso e Diana Fontanete</i>	
Capítulo 2	
Mucosite pós-tratamento citotóxico	7
<i>Maria Fragoso</i>	
Capítulo 3	
Metastização óssea e radioterapia	12
<i>Artur Aguiar</i>	
Capítulo 4	
Técnica invasiva periférica para dor irruptiva	18
<i>Ana Agrelo</i>	
Capítulo 5	
Técnicas invasivas no neuroeixo	23
<i>Germano Adrega Cardoso</i>	
Capítulo 6	
Avaliação/conceito multidimensional da dor	26
<i>Diana Fontanete</i>	

Prefácio

No nosso dia a dia, a dor surge, numa fase inicial ou aguda, como resposta à lesão de tecidos, real ou potencial, e permite-nos gerir estratégias de defesa. É, nesta condição, um agente de alerta e permite assegurar a sobrevivência.

Passada a fase de lesão ou após a cicatrização dos tecidos, a dor perde esta função e torna-se um processo mórbido, que gera incómodo e pode gerar incapacidade funcional, diminuição da qualidade de vida e sofrimento continuado.

É reconhecido, a nível mundial, que existe subtratamento da dor. Existem já barreiras identificadas que podem explicar esta insuficiência, nomeadamente individuais, sociais e profissionais. A falta de formação é apontada como uma das principais lacunas.

Para tratar a dor de forma adequada temos de saber que dados devemos colher durante a entrevista clínica; com os dados recolhidos poderemos estabelecer não só causas prováveis (etiologia) como também o ou os mecanismos fisiopatológicos subjacentes, avaliar o impacto funcional e mórbido bem como os possíveis critérios de resposta terapêutica.

A definição de estratégia(s) adequada(s) para o tratamento da dor passa por todos os pressupostos anteriores, pela avaliação etiológica e tratamento dirigido à causa, sempre que possível, e pela validação da resposta aos tratamentos.

Dadas as características subjetivas da dor, o seu impacto funcional e o tipo de reação individual, fácil será entendermos que a estratégia de tratamento deverá ser dirigida ao indivíduo; poderá implicar, em número importante de casos, a utilização ou prescrição de mais do que uma modalidade de tratamento. As diferentes modalidades, farmacológicas e não-farmacológicas poder-se-ão associar de múltiplas e variadas formas, tendo por base a competência técnica e respeitando objetivos de segurança e eficácia.

Na doença oncológica, a dor tem algumas especificidades como sejam a multifocalidade, a heterogeneidade dos mecanismos envolvidos, o caráter dinâmico da evolução, entre outros.

A realização deste documento, surgiu de um convite da Associação Portuguesa para o Estudo da Dor (APED), com o patrocínio dos Laboratórios Angelini, para refletir sobre a prática clínica no contexto da dor irruptiva em Oncologia (DIO). A APED endereçou o convite à Unidade de Estudo e Tratamento da Dor do IPO Porto (UETD) para a sua realização, no âmbito do tema e normas editoriais propostas.

Seguiram-se os seguintes procedimentos metodológicos:

1. Constituição do grupo de trabalho (de acordo com a proposta formalizada).
2. Definição de estratégia orientada pela prática clínica.
 - a. Seleção de casos clínicos em que a DIO é um problema;

- b. Discussão de estratégias distintas de tratamento da DIO, focando a importância de reconhecer as diferentes características da dor.
3. Individualmente, cada elemento do grupo de trabalho elaborou um caso clínico/estratégia prática, do quotidiano clínico, para a sua gestão, ou fez uma abordagem mais genérica no âmbito do tratamento multidisciplinar da dor.
4. Os textos foram revistos e comentados com a participação ativa do Dr. Adoindo Pimentel.
A escolha dos elementos integrantes do grupo de trabalho foi da responsabilidade do coordenador.
O grupo teve a autonomia científica e de processos de trabalho; realce para a total independência do componente científico deste documento em relação aos promotor e patrocinador.
O grupo recebeu honorários para a realização deste documento.

Maria Fragoso

Serviço de Oncologia Médica

Unidade de Estudo e Tratamento da Dor

Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil (IPO-FG)

Porto

A dor em oncologia e a dor irruptiva oncológica

Maria Fragoso e Diana Fontanete

INTRODUÇÃO

O tratamento da doença oncológica registou um avanço significativo na prática médica dos últimos 20 anos. Foi possível obtermos um aumento significativo do tempo de sobrevivência global, à custa de diagnósticos mais precoces e mais precisos e de uma panóplia de tratamentos cada vez mais individualizados e com melhores resultados em termos de *outcomes*.

O aumento da sobrevivência global acompanhou-se de um aumento da prevalência de sintomas relacionados com a doença, nomeadamente a dor, e da cronificação dos mesmos.

Apesar do aumento inquestionável do conhecimento na área da Medicina da Dor, do desenvolvimento e aperfeiçoamento dos fármacos, do desenvolvimento de técnicas de intervenção mais eficazes e menos invasivas, a dor em oncologia continua a ser um desafio diário presente ao longo das várias fases de evolução da doença.

Os avanços obtidos numa primeira fase com a publicação da «escada analgésica» – (documento da OMS – *Cancer Pain Relief*), em que era recomendado que a seleção de fármacos analgésicos fosse equacionada em função da intensidade da dor, na expectativa de que todos os doentes pudessem ter mais acesso a melhores cuidados – não foram sustentados ao longo dos anos.

Estudos recentes, incluindo da OMS, continuam a enfatizar a dor oncológica como um importante problema de saúde pública.

Um artigo de revisão de 2016, que analisou revisões sistemáticas e meta-análises em doentes oncológicos, estima uma prevalência de dor de 39,3% após um tratamento curativo; 55,0% durante o tratamento oncológico e 66,4% na doença avançada, metastática e em doentes terminais¹⁻¹².

Um artigo com pacientes portugueses, publicado em 2017, sugere taxas de subtratamento da dor oncológica num quarto dos doentes avaliados²⁻¹³.

A DOR NA EVOLUÇÃO DA DOENÇA ONCOLÓGICA

A dor é definida como «uma experiência multidimensional desagradável, envolvendo não só um componente sensorial mas, também, um componente emocional e que se associa a uma lesão tecidular concreta ou potencial, ou é descrita em função dessa lesão» (Programa Nacional de Controlo da Dor citado por Merskey e Bogduk³).

A dor, e especialmente a dor oncológica, além da experiência física, nomeadamente nociceptiva/neuropática, envolve também aspetos complexos do funcionamento humano, incluindo personalidade, afeto, cognição, comportamento

e relações sociais. Nesta entidade, dor oncológica, teremos que incluir: dor em contexto agudo (como, por exemplo, dor no pós-operatório); dor em contexto de dor crónica (associada à doença, tratamentos e suas sequelas, e/ou comorbilidades); e todas as situações potenciadoras da dor enquanto experiência multidimensional desagradável. Acresce que, em qualquer destes três domínios, a experiência dolorosa é dinâmica ao longo do tempo, sendo expectável uma relação com a evolução da doença, com os mecanismos de *coping*, com a existência de uma rede de apoio/suporte familiar e social, entre outros. A dor em oncologia é uma entidade biopsicossocial e deve ser entendida e tratada como tal.

A DOR IRRUPTIVA EM ONCOLOGIA

A dor irruptiva em oncologia (DIO) (*break-through cancer pain*), também chamada dor episódica, transitória, intermitente ou incidental⁴⁻⁵, é introduzida como conceito clínico no final do século XX e considera-se, desde então, que é frequentemente subdiagnosticada e subtratada⁶.

Na elaboração do presente texto definimos DIO de acordo com a literatura consultada «como uma exacerbação transitória de dor que pode ocorrer quer espontaneamente, quer em relação a um fator desencadeante, previsível ou não, num contexto de dor relativamente estável e adequadamente controlada»⁵⁻⁹.

Os autores realçam que para que a dor seja considerada como irruptiva deverá existir em relação a uma dor de base tratada, estável, de intensidade ligeira ou moderada, quer seja de origem oncológica quer não-oncológica⁵⁻⁸.

Nos temas em análise, debruçar-nos-emos sobre a DIO relacionada com a doença oncológica.

EPIDEMIOLOGIA DA DOR IRRUPTIVA EM ONCOLOGIA

A prevalência da DIO pode atingir valores da ordem dos 40-80% nos doentes oncológicos^{4,12}.

Esta variabilidade na prevalência tem a ver, entre outros, com as diferenças na definição de DIO, nos critérios de diagnóstico ao longo do tempo e na dificuldade em afirmar, na prática, que a dor de base tratada é estável (havendo naturalmente diferenças entre os vários intervenientes – doentes, cuidadores e profissionais de saúde)¹³.

A DIO é uma entidade heterogénea com importante variação interindividual e até para o mesmo indivíduo ao longo do tempo; o episódio tipificado de DIO é de início rápido (sendo esta uma das características de individualização da DIO), geralmente com pico aos 3-5 min, por vezes em poucos segundos^{13,14}; curta duração e resolução espontânea (em geral até cerca de 30 min, podendo ser inferior a 15 min, mas podendo chegar aos 60 min)^{13,14}; a frequência dos episódios é variável, podendo ir de alguns episódios por semana até um episódio por dia ou mesmo vários episódios por dia¹³; sendo apontada uma média de número de episódios por dia de 3-6^{13,14}; a dor referenciada é habitualmente de elevada intensidade; a ocorrência de mais de seis episódios por dia sem causa identificável poderá sugerir dor basal não-controlada, e deverá condicionar a revisão da terapêutica de base.

Dado o impacto individual, a DIO é considerada um fator preditivo independente de mau controlo da dor (morbilidade de *per se*), podendo condicionar outros sintomas físicos (como, por exemplo, dificuldade na mobilização, insónia); alterações psicológicas (como, por exemplo, alteração do padrão de sono, ansiedade); problemas sociais (como, por exemplo, incapacidade de interação social, diminuição da capacidade laboral) com consequente impacto negativo na qualidade de vida do doente e dos cuidadores^{15,16}.

Breivik reporta que 69% dos doentes oncológicos que têm dor crónica, têm dificuldades secundárias à mesma relacionadas com atividades de vida diária, mas que nem sempre são entendidas como prioritárias pelos profissionais de saúde¹². Estas dificuldades incluem, entre outras, o *distress* psicológico, a atividade, o estado de humor, a capacidade de caminhar, de trabalhar,

a interação social, o sono, a capacidade de tirar partido da vida e impacto negativo na qualidade de vida. Por outro lado, a manutenção de atividades de vida diária está relacionada com a capacidade de desencadear DIO, por exemplo, a marcha é reportada como fator desencadeante de DIO em cerca de 24%^{12,17}.

Já para a DIO, num estudo publicado pela American Pain Foundation, conclui-se que a DIO tem impacto negativo no estado de saúde emocional (em 82% dos doentes), condicionando sofrimento acrescido (82% dos doentes), alterando o padrão de sono habitual com despertar fora de horas, pelo menos, uma vez por mês em 73% dos casos, alterando a capacidade de manter atividades de vida diária e atividades de vida diária instrumental em 76% dos doentes, bem como diminuindo a vontade de participar/interagir nas diversas atividades em 83% dos casos²².

Além do impacto negativo nos vários domínios relacionados com a qualidade de vida do doente, existem outros estudos que documentaram que a DIO condiciona um aumento significativo das admissões ao internamento quando comparadas com os doentes que não referem o mesmo tipo de dor (36,9 vs. 22,5%, respetivamente^{22,23}), que a sua presença se associa a taxas elevadas de ansiedade e depressão²¹, pior qualidade nos indicadores de saúde mental²⁴, agravamento mais marcado da dor de base e maior impacto funcional sobre o doente²⁵.

Alguns estudos sugerem também uma possível associação entre a DIO, a recorrência tumoral e a variação nos padrões de sobrevivência⁴⁵.

Os doentes com DIO têm, assim, um aumento do *burden* da doença. Para além dos vários problemas e desafios secundários ao diagnóstico e tratamento do cancro, será desejável que desenvolvam métodos de *coping* com o sofrimento e pior qualidade de vida associados à DIO, que lhes permitam colaborar de forma ativa no adequado tratamento da dor.

No entanto, o estudo da American Pain Foundation²⁶ refere que 52% dos doentes, que reportaram queixas compatíveis com DIO ao seu médico assistente, obtiveram como resposta que

a dor irruptiva faz parte do processo «normal» de doença oncológica e seus tratamentos²⁵. Existe um importante trabalho de sensibilização dos profissionais a ser desenvolvido nesta área.

CLASSIFICAÇÃO DA DOR IRRUPTIVA EM ONCOLOGIA

Na prática clínica, a classificação da dor irruptiva é, na maior parte das situações, feita com base no mecanismo fisiopatológico subjacente, nos fatores desencadeantes e na etiologia.

Se classificarmos pelo mecanismo fisiopatológico, incluímos os três tipos de mecanismos conhecidos:

- Nociceptiva
 - Somática (por exemplo: tumores ósseos, metástases ósseas, etc.);
 - Visceral (por exemplo: quadros suboclusivos de víscera oca, metastização visceral, serosa, etc.);
- Neuropática.
 - Neuropática (por exemplo: compressão de estruturas nervosas, invasão do canal medular/buracos de conjugação, etc.).
- Mista quando resulta da combinação das duas anteriores.

Na prática, além do mecanismo fisiopatológico, também devemos tentar tipificar de acordo com os fatores desencadeantes. Consideramos, assim, a existência de dois tipos de DIO (**Tabela 1**):

- Dor incidental: a dor incidental, que atinge 32-94% dos doentes, pode ser previsível, quando despertada por fatores volitivos (por exemplo: movimento), ou imprevisível/não-volitiva, quando é despertada por situações não-previsíveis como, por exemplo, tosse. É possível identificar fatores *trigger* para a DIO em cerca de 50% dos casos¹²;
- Dor espontânea ou idiopática: a dor idiopática é aleatória, imprevisível, sem fator desencadeante reconhecido e sem padrão temporal identificável, como acontece, por exemplo, nos espasmos de víscera oca associados a quadros oclusivos/suboclusivos. Está referenciada em 28-45% dos doentes¹⁶.

Tabela 1.

Dor irruptiva oncológica	Presente durante um período de tempo limitado em contexto de dor basal controlada	
Incidental	Volitiva	Fator desencadeante reconhecível; reproduzível pela ação
	Não-volitiva	Fator desencadeante não-reproduzível
Espontânea		Fator desencadeante não-reconhecível

Adaptado de Journal of Pain Research. 2012;5:559-66.

Existem publicações que incluem a dor de «fim de dose» na dor irruptiva; no entanto, face às suas características e forma de orientação, é nosso entendimento que não deverá ser incluída neste contexto.

Além dos itens anteriores, a caracterização deverá avaliar a repercussão sobre os vários domínios da vida diária e, por isso, deverá incluir, entre outros, um inquérito sobre atividade geral (atividade de vida diária e atividade de vida diária instrumental), capacidade laboral, capacidade de interação social, qualidade do sono, fatores de risco para não-adesão ou problemas prévios relacionados com maior risco de uso inadequado de fármacos.

EPIDEMIOLOGIA DA DOR IRRUPTIVA EM ONCOLOGIA

Da revisão de estudos não-sistematizados obtivemos dados que apontam para dor irruptiva que surge de forma incidental em 78,2% dos casos, sendo que 10-53% de todos os episódios de DIO são causados pelos movimentos e pela carga, e 7% de todos os episódios de DIO são consequência da imobilização^{18;20-22}.

No entanto, os vários estudos apontam dados diversos, com intervalos alargados, sugerindo prevalências muito variáveis.

Citamos, neste contexto, dois estudos que comparam a dor irruptiva referida no dia anterior à avaliação e que apontam valores de 63 e 51,2%, respetivamente, em doentes com dor de base controlada (conforme definição)²⁶. Já noutro estudo, e também em dor irruptiva no dia anterior ao da avaliação, a prevalência apontada

foi de 93%¹⁶. A International Association for the Study of Pain (IASP) aponta valores de 64,8% (não-limitados ao dia anterior à avaliação), e Davies, et al. reportam valores de 44% (mas, neste caso específico, os valores reportam exclusivamente à dor incidental)^{27,28}. No estudo pan-europeu, a prevalência de dor irruptiva reportada foi de 50-90% nos doentes hospitalizados e 63% em doentes sob medicação analgésica¹².

Voltamos assim a realçar que muitos dos estudos não são comparáveis, e que a análise da literatura deverá incluir uma análise cuidadosa da metodologia, sob pena de estarmos a comparar situações distintas.

ETIOLOGIA DA DOR IRRUPTIVA EM ONCOLOGIA

A DIO pode surgir como consequência direta da neoplasia (70-80% dos casos), como resultado do tratamento antineoplásico (10-20% dos casos). São reportados menos de 10% de casos em que a DIO não está associada nem à doença oncológica nem ao seu tratamento²².

DIAGNÓSTICO DE DOR IRRUPTIVA EM ONCOLOGIA

Para o diagnóstico eficaz de DIO poderemos recorrer a várias estratégias; uma das que aplicamos na prática diária é apresentada na **figura 1**, conforme utilizada no documento «Consenso em Dor irruptiva».

A dor em oncologia é um processo evolutivo, sobre o qual intervêm fatores de várias ordens: a evolução da própria doença, os tratamentos, as

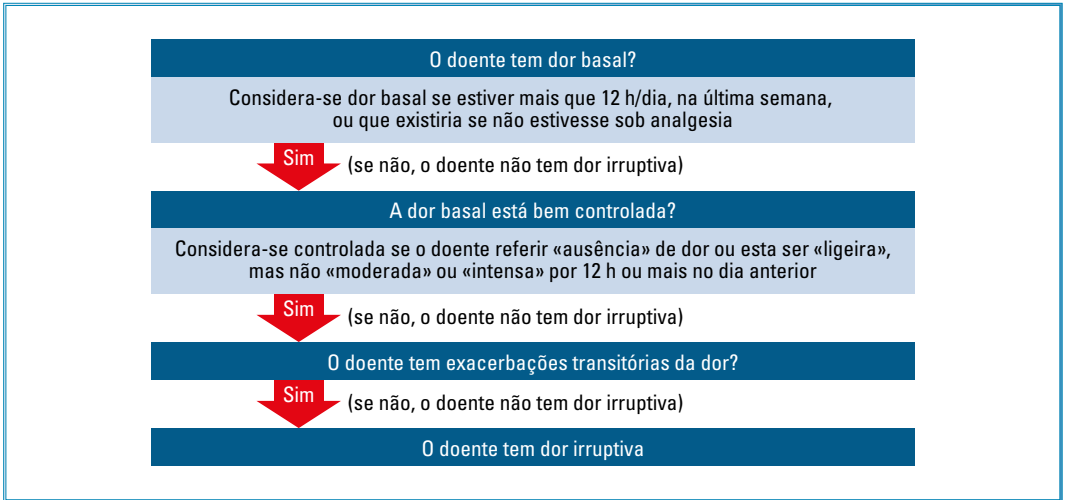


Figura 1. Algoritmo de identificação de doentes com dor irruptiva (adaptação e tradução livre dos autores).

sequelas da doença e dos tratamentos e as comorbilidades; também a DIO assume um carácter heterogéneo ao longo da doença com importante variação inter e interindividual.

Apesar da eficácia dos medicamentos disponíveis para este contexto, dos quais referimos os *immediate release opioids* e os *rapid onset opioids*, a gestão clínica deste quadro continua a ser insatisfatória em muitas das situações clínicas. Na população oncológica, a revisão sistemática da literatura publicada por Deandrea, em 2014, aponta uma prevalência global agrupada de 59,2 % (IC 95%: 58-60%)^{4,7}. Nesta lógica, pelo menos, um em cada dois doentes oncológicos irá apresentar dor irruptiva, registando-se grande variabilidade entre estádios e subgrupos. É assim possível afirmar que a gestão terapêutica da DIO continua a ser uma *unmet need*.

Do que referimos anteriormente, resulta a necessidade de identificarmos de forma sistemática a causa/causas de DIO e seus subtipos como forma de conseguirmos delinear uma estratégia de tratamento com melhor *índice* terapêutico.

Dada a heterogeneidade da DIO, dos contextos em que surge, será fácil inferir a necessidade de um plano de abordagem multiprofissional e transversal ao longo do processo da doença.

Este plano passa pela avaliação adequada e sistemática do quadro, para o que são requeridas competências técnicas/clínicas básicas, que fazem recurso da história clínica dirigida, da avaliação física, e do uso de ferramentas de apoio (amigas do utilizador, que avaliam as várias dimensões relacionadas com o quadro e que sejam válidas e reprodutíveis). Poderá variar de acordo com o quadro clínico subjacente e as mais generalistas não conseguem definir de forma adequada as situações de DIO; são habitualmente pouco informativas no que respeita à definição das características temporais que definem a DIO, da duração e frequência dos episódios de DIO e reconhecimento dos fatores precipitantes¹¹.

Além do tratamento dirigido à causa, sempre que possível, deverão ser estudadas estratégias para evicção/correção dos fatores causais; na intervenção terapêutica estarão incluídas técnicas farmacológicas, nomeadamente os *immediate release opioids* e os *rapid onset opioids* (ver documento consenso) e não-farmacológicas. Destaca-se a importância de uma adequada estratégia de comunicação/pedagogia com o doente e cuidadores, para se possa fazer adequada gestão de expectativas e de estratégias de

intervenção, formas de gerir a terapêutica e mitigar riscos associados quer à dor não-controlada quer aos tratamentos prescritos.

O objetivo deste documento passa pelo reconhecimento de diferentes estratégias de abordagem da DIO na prática clínica da oncologia. Pretendemos dar um contributo prático, aplicável à clínica, e que documente a possibilidade de distintas estratégias de tratamento para situações de DIO diversas; não se trata de *guideline* de consensos ou de recomendações baseadas em nível de evidência da literatura publicada.

BIBLIOGRAFIA

1. van den Beuken-van Everdingen MH, Hochstenbach LM, Joosten EA, Tian-Heijnen VC, Janssen DJ. Update on prevalence of pain in patients with cancer: systematic review and meta-analysis. *J Pain Symptom Manage*. 2016;51:1070-90.
2. Reis-Pina P, Lawlor PG, Barbosa A. Adequacy of cancer-related pain management and predictors of undertreatment at referral to a pain clinic. *J Pain Res*. 2017;10:2097-2107.
3. Albuquerque E, Cabral AS. *Psico-Oncologia – Temas Fundamentais*. Lidel. 2015.
4. Mercadante S, Radbruch L, Caraceni A, Cherny N, Kaasa S, Nauck F, et al. Episodic (breakthrough) pain: Consensus conference of an expert working group of the European Association for Palliative Care. *Cancer*. 2002;94(3):832-9.
5. Hjermstad MJ, Kaasa S, Caraceni A, Loge JH, Pedersen T, Haugen DF, et al. Characteristics of breakthrough cancer pain and its influence on quality of life in an international cohort of patients with cancer. *BMJ Support Palliat Care*. 2016;6(3):344-52.
6. Porta-Sales J, Pérez C, Escobar Y, Martínez V. Diagnosis and management of breakthrough cancer pain: Have all the questions been resolved? A Delphi-based consensus assessment (DOIRON). *Clin Transl Oncol*. 2016;18(9):945-54.
7. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, Bennett MJ, Brunelli C, Cherny N, et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: Evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol*. 2012;13(2):58-68.
8. Davies AN, Dickman A, Reid C, Stevens AM, Zeppetella G, Science Committee of the Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland. The management of cancer-related breakthrough pain: Recommendations of a task group of the Science Committee of the Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland. *Eur J Pain*. 2009;13(4):331-8.
9. Meriggi F, Zaniboni A. Fentanyl for breakthrough cancer pain: where are we? *Rev Recent Clin Trials*. 2013;8(1):42-7.
10. Jandhyala R, Fullarton J. Various formulations of oral transmucosal fentanyl for breakthrough cancer pain: an indirect mixed treatment comparison meta-analysis. *BMJ Support Palliat Care*. 2012;2(2):156-62.
11. Association Chronic Pain Association. An Integrated Guide to Physical, Behavioral and Pharmacologic Treatment. In: ACPA Resource Guide to Chronic Pain Treatment. Ed. Rocklin. 2016.
12. Breivik H, Cherny N, Collett B, de Conno F, Filbet M, Foubert AJ, et al. *Ann Oncol*. 2009;20(8):1420-33.
13. Webber K, Davies AN, Zeppetella G, Cowie MR. *J Pain Symptom Manage*. 2014;48(4):619-31.
14. Handsaker S, Dempsey L, Fabbry C. Grading clinical guidelines for the use of transmucosal immediate-release fentanyl products in breakthrough pain. *Int J Palliat Nurs*. 2013;19(2):60-5.
15. Burton B, Zeppetella G. Assessing the impact of breakthrough cancer pain. *Br J Nurs*. 2011;20(10):S14, S16-9.
16. Davies A, Zeppetella G, Andersen S, Damkier A, Vejgaard T, Nauck F, et al. Multi-centre European study of breakthrough cancer pain: pain characteristics and patients perceptions of current and potential management strategies. *Eur J Pain*. 2011;15:756-63.
17. Portenoy RS, Bruns D, Shoemaker B, Shoemaker SA. Breakthrough pain in community-dwelling patients with cancer and noncancer pain, part 2: impact on function, mood and quality of life. *J Opioid Manag*. 2010;6(2):109-16.
18. Yang P, Cheville AL, Wampler JA, Garces YI, Jatoi A, Clark MM, et al. Quality of life and symptom burden among long-term lung cancer survivors. *J Thorac Oncol*. 2012;7(11):64-70.
19. Portenoy RK, Payne D, Jacobsen P. Breakthrough pain: characteristics and impact in patients with cancer pain. *Pain*. 1999;81(1-2):129-34.
20. Porta-Sales J, Garzón Rodríguez C, Julià Torras J, Casals Merchán M. Dolor irruptivo en cáncer [Cancer-related breakthrough pain]. *Med Clin (Barc)*. 2010;135(6):280-5.
21. Swanwick M, Haworth M, Lennard RF. The prevalence of episodic pain in cancer: a survey of hospice patients on admission. *Palliat Med*. 2001;15(1):9-18.
22. American Pain Foundation. Breakthrough cancer pain: mending the break in the continuum of care. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2011;25(3):252-64.
23. Fortner BV, Okon TA, Portenoy RK. A survey of pain-related hospitalizations, emergency department visits, and physician office visits reported by cancer patients with and without history of breakthrough pain. *J Pain*. 2002;3(1):38-44.
24. Scharpf J, Karnell LH, Christensen AJ, Funk GF. The role of pain in head and neck cancer recurrence and survivorship. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009;135(8):789-94.
25. Caraceni A, Martini C, Zecca E, Portenoy RK, Ashby MA, Jackson KA, et al; Working Group of an IASP Task Force on Cancer Pain. Breakthrough pain characteristics and syndromes in patients with cancer pain. An international survey. *Palliat Med*. 2004;18(3):177-83.
26. American Pain Foundation. Breakthrough Cancer Pain Survey Fact Sheet. American Pain Foundation; 2012. Disponível em: <http://nci.nih.gov/dictionary/?CdID=45612>. Acedido em 12 de junho, 2012.
27. Zeppetella G. Breakthrough pain in cancer patients. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2011;23:393-8.
28. Caraceni A, Martini C, Zecca E, et al. Breakthrough pain characteristics and syndromes in patients with cancer pain. An international survey. *Palliat Med*. 2004;18(3):177-83.
29. Davies AN, Elsner F, Filbet MJ, Porta-Sales J, Ripamonti C, Santini D. *BMJ Support Palliat Care*. 2018;8(3):241-9.
30. Breivik H, Eisenberg A, O'Brien T, OPENMinds. The individual and societal burden of chronic pain in Europe: the case for strategic prioritisation and action to improve knowledge and availability of appropriate care. *BMC Public Health*. 2013;13:1229.

Mucosite pós-tratamento citotóxico

Maria Fragoso

VINHETA CLÍNICO

Jovem, 16 anos, sob quimioterapia (QT) por sarcoma de Ewing; solicita antecipação de consulta por inapetência alimentar secundária a dor intensa na cavidade oral, agravada sempre que se tenta alimentar, disfagia para sólidos e líquidos, soluços frequentes e em salva.

Avaliado em contexto de urgência, é proposto internamento por sintomas e registo de toxicidade mucosa e hematológica grau 3 (**Tabela 1**).

A dor iniciou cerca de oito dias antes do internamento, na sequência de ciclo de quimioterapia sistémica. Localiza a dor mais intensa à cavidade oral, nariz e orofaringe, sendo o local de maior intensidade e desconforto a cavidade oral; caracteriza-a como contínua, com sensação de ardor/queimor permanentes; o seu nível basal em termos de intensidade é de escala visual numérica (EVN) 5/10. No entanto, sempre que fala, tenta engolir saliva/beber líquidos ou comer, a dor passa para nível de intensidade que classifica 10/10. Não refere radiação; admite que inicialmente conseguia obter algum alívio com a medicação de resgate que tinha em casa para a dor relacionada com o tumor (e que se descreve a seguir), mas que nas últimas 48 horas, o mesmo já não acontece.

Tem registo prévio de outro tipo de dor que foi caracterizada como dor relacionada com o tumor, intensidade inicial (diagnóstico) de 7/10,

caraterísticas mistas, controlada nas últimas semanas com a medicação regular: sulfato de morfina 60 mg/dia, gabapentina 600 mg/dia; fazia 1-2 SOS/dia (menos de 2 vezes por semana). Fazia ainda medicação de suporte para QT (antieméticos).

Considera que o resultado obtido, até à data do internamento, com o tratamento da dor relacionada com o tumor era satisfatório e lhe permitia funcionalidade adequada, não objetivando sofrimento relacionado com a mesma até à data deste internamento. No entanto, desde o início da dor na cavidade oral que nota agravamento significativo do quadro de dor prévia, com ausência de resposta que considere eficaz ao tratamento em curso. Refere que agora tem episódios diários, localizados ao membro/área do tumor, mantendo as mesmas caraterísticas prévias, sem que reconheça fatores de agravamento ou alívio.

No exame objetivo da cavidade oral são referidas lesões escavadas que ocupam os vários segmentos da cavidade oral, não-sangrantes espontaneamente, sem vesículas; a orofaringe estava ruborizada; não foram documentadas lesões sugestivas de candidíase ou herpes.

O tumor estava em situação de resposta parcial aparente, sugerida pela diminuição do volume da lesão. Não aparentava lesões sugestivas de infeção local ou áreas de perda de continuidade da barreira cutânea; não havia

Tabela 1. Avaliação da toxicidade por graus, estes referem-se à gravidade do evento adversos

Grau	Toxicidade em geral	Toxicidade mucosa	Toxicidade hematológica
Grau 1	Ligeiro; assintomático ou sintomas ligeiros; observação clínica apenas	Assintomática ou dor ligeira na cavidade oral; sem indicação para intervenção	Neutrófilos < 1.500/microL; plaquetas < 75.000 /microL; hemoglobina > 10 g/dl
Grau 2	Moderado; necessidade de intervenção mínima local ou não invasiva; condiciona limitação das atividades de vida diária instrumental	Dor moderada ou úlceras que não interferem com a ingestão alimentar; indicação para adaptação da dieta	Neutrófilos 1.000-1.500 /microL Plaquetas 50.000-75.000 /microL Hemoglobina 8,0 a 10,0 g/dl
Grau 3	Severa ou clinicamente significativa mas não ameaçadora de vida; pode condicionar hospitalização ou prolongamento da hospitalização; pode limitar atividades de vida diária de autocuidado	Dor severa; interferência com a ingestão oral	Neutrófilos 500-1000/microL; plaquetas 25.000-50.000/microL; hemoglobina < 8,0 g/dl
Grau 4	Ameaça de vida; intervenção urgente	Consequências ameaçadoras de vida; indicação para intervenção urgente	Neutrófilos < 500/microL; plaquetas < 25.000/microL; anemia com necessidade de intervenção urgente
Grau 5	Morte relacionada com evento adverso	Morte	

Adaptado de Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 Publish Date: November 27, 2017, disponível em: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf.

evidência de flutuação. Analiticamente, realce para toxicidade hematológica Grau 3 (neutrófi- los 650/microL; plaquetas [45.000/microL].

QUE TIPO(S) DE DOR?

Estamos, nesta situação, perante dois tipos de dor;

1. A dor que era já conhecida e que estava controlada, e que caraterizamos como dor mista secundária ao tumor. No contexto atual esta dor deixou de estar controlada. Não há descrição de agravamento da lesão, trauma- tismo, procedimento invasivo local ou outra situação que nos leve a pensar em agrava- mento da intensidade ou modificação do quadro de dor. Não devemos entendê-la como dor irruptiva, dado não haver contro- lo da dor de base. É, por isso, classificada como dor não controlada. Será necessária avaliação dirigida para diagnóstico diferen- cial desta perda de controlo.

2. A dor da cavidade oral, referida como mo- tivo de internamento, é caraterizada como dor nociceptiva somática intensa; alivia com o repouso/não-utilização da cavidade oral e aliviou inicialmente com a medicação pro- posta para o resgate da dor associada ao tumor; agravada pela tentativa de comuni- cação, alimentação ou higiene dentária, atingindo intensidade de dor que classifica como EVN 10/10. Neste contexto, é classi- ficada como dor irruptiva esporádica e inci- dental volitiva.

TOXICIDADE MUCOSA DA QUIMIOTERAPIA E TRATAMENTO ANALGÉSICO PROPOSTO

A mucosite da cavidade oral secundária ao tratamento antitumoral (quer por agentes sisté- micos quer pela radiação) pode envolver além da cavidade oral também a laringe, a faringe e o esôfago, bem como outros segmentos do

aparelho digestivo, condicionando inapetência alimentar, perda de peso e risco de infecção local ou sistêmica. Ocorre em percentagens variáveis de acordo com o tipo de tratamento¹, registrando-se valores de 30-40% para os doentes oncológicos sob QT; 60-85% para os doentes submetidos a transplante de medula óssea e cerca de 90% para os doentes com neoplasias de cabeça e pescoço submetidos a tratamentos de quimiorradioterapia^{2,3}.

Quer a dor intensa quer a mucosite têm impacto importante no aporte nutricional, na qualidade de vida e também na eficácia do tratamento^{3,4}.

No processo de desenvolvimento da mucosite existirão várias fases de entre as quais realçamos: a fase inicial – iniciação mucosa, em que existe lesão tecidual e indução de apoptose; uma segunda fase, com libertação de mediadores pró-inflamatórios (citocinas), com lesão do epitélio e do tecido conjuntivo e lesão da membrana basal; a ativação de fibroblastos e seus produtos de secreção, nomeadamente as metaloproteínas, irão condicionar degradação do colagénio e desagregação da basal subepitelial⁴.

As manifestações clínicas aparentes até esta fase podem ser escassas e subvalorizadas pelo próprio doente. A partir daqui surge a reação inflamatória exuberante e a fase de ulceração; o compromisso da integridade da mucosa e submucosa manifesta-se clinicamente por dor, capacidade dos microrganismos da cavidade oral invadirem quer os tecidos adjacentes, gerando resposta inflamatória mais intensa, quer os vasos sanguíneos (com risco de bacteriemia/sepsia).

A dor decorrente do processo de mucosite abrange, assim, o componente nociceptivo somático, habitualmente caracterizado como dor aguda, intensa, bem localizada, resultante do efeito direto sobre a mucosa, da inflamação e fibrose (na evolução) e nociceptivo visceral que se manifesta por um componente doloroso difuso, menos localizado mas extensivo a toda a cavidade oral; poderá incluir também um componente neuropático descrito geralmente como sensação de ardor/queimor, e que resulta da lesão de terminações nervosas⁵.

A mucosite é um acontecimento adverso de autorresolução com a suspensão do tratamento agressor e o tempo necessário para a reepitelização⁴. Este processo de recuperação é variável em termos de duração, dependente de fatores relacionados com os agentes agressores, suas combinações e fatores do hospedeiro.

Não existe ainda terapêutica eletiva eficaz para a mucosite e para a dor associada; as medidas preconizadas passam por medidas gerais relativas à prevenção e ao tratamento da mucosite como, por exemplo, higiene oral adequada, dieta mole ou mesmo alimentação parentérica total (nas formas mais graves), agentes protetores da mucosa não contendo álcool; e medidas dirigidas aos sintomas como, por exemplo, a analgesia sistêmica; dada a existência de componente inflamatório, secundário a lesão tecidual, acompanhado de isquemia, necrose, e nas formas mais graves de fibrose residual, é reconhecido o papel potencial dos agentes anti-inflamatórios nesta situação^{1,4,9,11}.

Há autores que defendem a possível existência de componente neuropático em algumas das formas de mucosite (por efeito neurotóxico da QT e/ou da radioterapia)⁶, pelo que o uso de gabapentinoides poderá merecer algum suporte.

MAS, NA PRÁTICA, COMO SE FARIA A ABORDAGEM DESTE CASO?

Dada a lesão da mucosa e possível extensão a outros segmentos do tubo digestivo, surge a necessidade de nos questionarmos sobre a biodisponibilidade dos fármacos orais. É reconhecido que a QT condiciona uma perda da superfície mucosa de absorção (mesmo na ausência de mucosite), alteração do pH e motilidade intestinal, e também do microbioma, o que terá implicação nas opções de tratamento como iremos ver. Na situação de mucosite, cuja extensão não é completamente aparente, esta situação agrava-se; além da incapacidade de deglutir, temos a questão da não-garantia de biodisponibilidade dos fármacos orais por alteração dos processos de absorção⁷.

Os opioides continuam a ser a primeira linha de tratamento^{9,10,12}, suportada pelos vários componentes da dor. Se tivermos em linha de conta a perda da via oral e/ou a não-garantia da biodisponibilidade dos fármacos administrados por esta via, concluímos que as estratégias de tratamento parenteral assumem particular relevância como forma de ultrapassar algumas das questões previamente enunciadas: poderemos utilizar quer a via endovenosa quer a via subcutânea quer ainda via transdérmica. Estamos perante uma rotação de opioides (em que, além da via de administração, poderemos também rodar o fármaco), e para a opção termos em linha de conta, além das características do doente, a dose prévia eficaz, a intensidade e a caracterização da dor, assim como o maior conforto do doente, garantidas que estejam a eficácia da opção e a segurança.

Para a dor irruptiva oncológica (DIO), sugerimos utilizar um fármaco opioide também por via parenteral endovenosa; a via inalatória poderia ser ponderada se não houvesse lesão da mucosa nasal; a via oral, ainda que transmucosa, não nos parece adequada face à alteração dos mecanismos de absorção^{12,13}.

O uso de anti-inflamatórios estaria eventualmente suportado pelo componente inflamatório previamente descrito, e poderia ter uma ação importante sobre a dor irruptiva, dado o mecanismo e o tempo de ação; no entanto, são medicamentos com potencial toxicidade hematológica. A mucosite acompanha com frequência a toxicidade hematológica, como no caso descrito, com trombocitopenia registada – o uso de anti-inflamatórios não-esteroides (AINE) poderá assim estar condicionado, e estes só deverão ser prescritos depois de ser conhecido o risco hemorrágico do doente.

O uso de corticoides, face à sua ação anti-inflamatória poderá ser equacionado como opção; tal como para os anteriores não podemos afirmar uma contra-indicação absoluta; no entanto, dado o seu potencial imunossupressor e o contexto de imunossupressão associado à neoplasia e às sequelas do seu tratamento, esta situação deverá ser devidamente enquadrada.

Embora exista um componente de dor neuropática associado às situações de mucosite grave, não referimos aqui a associação de fármacos adjuvantes tais como os gabapentinoides. Pese embora a sua potencial atividade neste tipo de dor, é nosso entendimento que face à indisponibilidade/não-garantia de biodisponibilidade adequada, e ao tempo até ao início de ação, estes não serão fármacos de primeira linha.

No que respeita à dor relacionada com o tumor, é nosso entendimento que a ausência de controlo no contexto enunciado decorre da alteração da biodisponibilidade farmacológica secundária à mucosite; será necessária, assim, uma estratégia de rotação de opioides para voltarmos a conseguir o controlo da dor relacionada com o tumor, e que será naturalmente englobada na estratégia global.

É POSSÍVEL PREVER A EVOLUÇÃO?

A toxicidade hematológica e mucosa da QT têm habitualmente cursos previsíveis, autolimitados e cuja duração depende dos fármacos utilizados. Como exposto na **tabela 1**, classificamos em graus, de acordo com as tabelas disponíveis, e que nos permitem aferir não só critérios de gravidade mas também medidas de suporte adequadas à gravidade.

Apesar do prognóstico e da evolução esperada para a resolução das lesões em duas a quatro semanas⁸, é mandatário o controlo adequado da DIO neste contexto.

O tratamento analgésico deverá ser objeto de avaliação sistemática, no mínimo diária, e titulada em função da intensidade da dor, da eficácia/segurança e, não menos importante, da evolução. Assistimos, por vezes, a situações em que a partir do início da reepitelização da mucosa a recuperação se faz em curto espaço de tempo. É, por isso, da maior importância manter o controlo diário da gravidade das lesões para poder fazer a adequada titulação descendente no caso de haver recuperação, sob pena de termos toxicidade iatrogénica associada aos opioides.

A exclusão de processos infecciosos secundários à mucosite é mandatória até pela possibilidade de tratamento dirigido; aliás, o agravamento das queixas relacionadas com a mucosite deverá sempre levantar a possibilidade de sobreinfecção secundária.

A evolução hematológica acompanha geralmente a evolução mucosa; o seu controlo evolutivo é importante, não só pelo risco associado às citopenias como também pela possibilidade de alterarmos a estratégia terapêutica em curso.

QUESTÕES A TER EM CONTA NESTE CASO

- Indisponibilidade da via oral;
- Dor intensa desencadeada pelo uso da via oral (DIO somática, incidental, volitiva);
- Agravamento da dor previamente controlada;
- Incerteza quanto à biodisponibilidade dos fármacos por via oral;
- Apesar da intervenção de mediadores bioquímicos da inflamação, o uso de AINE poderá estar contraindicado pela toxicidade hematológica concomitante;
- Necessidade de assegurar suporte nutricional adequado;
- Risco associado de infecção/sobreinfecção (nomeadamente reativações herpéticas);
- Necessidade de tratar os sintomas acompanhantes;
- Vigilância clínica da evolução.

CONCLUSÃO

A melhoria dos resultados no tratamento do cancro permitiu obter melhores sobrevidas.

As estratégias de tratamento que utilizamos apesar da eficácia, são também causadoras de eventos adversos de várias ordens, cuja ocorrência pode comprometer de forma mais ou menos importante a qualidade de vida dos doentes.

A mucosite é um evento adverso, relativamente frequente no contexto do tratamento sistémico e pela radiação. Para além do impacto nos gastos em saúde e na qualidade de vida do doente, levanta questões relativas ao seu tratamento que,

nas formas graves, requer com frequência hospitalização.

A abordagem da dor, também neste contexto, deve ser multimodal. Para além das medidas dirigidas à mucosite propriamente dita e que não foram objeto desta revisão, deverá incluir um plano de tratamento com *index* terapêutico adequado, reavaliado de forma sistemática, não só em função da eficácia/segurança como também da necessidade da sua manutenção. A recuperação da mucosite deverá ser acompanhada da titulação descendente/suspensão dos fármacos, de forma a obviar a toxicidade iatrogénica no contexto de terapêutica fútil.

BIBLIOGRAFIA

1. Elad S, Cheng KKF, Lalla RV, Yarom N, Hong C, Logan RM, et al. MASCC/ISOO. Clinical Practice Guidelines for the Management of Mucositis Secondary to Cancer Therapy. *Cancer*. 2020; 126:4423-31.
2. Villa A, Sonis ST. Pharmacotherapy for the management of cancer regimen-related oral mucositis. *Expert Opin Pharmacother*. 2016; 17:1801-7.
3. Elting LS, Cooksley C, Chambers M, Cantor SB, Mazullo E, Rubenstein EB. The burdens of cancer therapy. Clinical and economic outcomes of chemotherapy-induced mucositis. *Cancer*. 2003;98:1531-9.
4. Pulito C. Oral mucositis: the hidden side of cancer. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. 2020;39:210-35.
5. Zayed S, Lang P, Mendez LC, Read N, Sathya J, Venkatesan V, et al. Opioid therapy vs. multimodal analgesia in head and neck Cancer (OPTIMAL-HN): study protocol for a randomized clinical trial. *BMC Palliat Care*. 2021;20:45.
6. Viet CT, Corby PM, Akinwande A, Schmidt BL. Review of Pre-clinical Studies on Treatment of Mucositis and Associated Pain. *J Dent Res*. 2014;93:868-75.
7. Silva Ferreira AR, Mårtensson AG, Boer A, Wardill HR, Alffenaar JVV, Harmsen HJM. Does Chemotherapy-Induced Gastrointestinal Mucositis Affect the Bioavailability and Efficacy of Anti-Infective Drugs? *Biomedicines*. 2021;9(10):1389.
8. Alfieri S, Ripamonti CI, Marcegaglia S, Orlandi E, Iacovelli NA, Granata R, et al. Temporal course and predictive factors of analgesic opioid requirement for chemoradiation-induced oral mucositis in oropharyngeal cancer. *Head Neck*. 2016;38(Suppl 1):E1521-7.
9. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, Bennett MI, Brunelli C, Cherny N, et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: Evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol*. 2012;13(2):58-68.
10. Davies AN, Dickman A, Reid C, Stevens AM, Zeppetella G, Science Committee of the Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland. The management of cancer-related breakthrough pain: Recommendations of a task group of the Science Committee of the Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland. *Eur J Pain*. 2009;13(4):331-8.
11. Keefe DM. Intestinal mucositis: mechanisms and management. *Curr Opin Oncol*. 2007;19:323-27.
12. Handsaker S, Dempsey I, Fabby C. Grading clinical guidelines for the use of transmucosal immediate-release fentanyl products in breakthrough pain. *Int J Palliat Nurs*. 2013;19(2):60-5.
13. Meriggi F, Zaniboni A. Fentanyl for breakthrough cancer pain: where are we? *Rev Recent Clin Trials*. 2013;8(1):42-7.

Metastização óssea e radioterapia

Artur Aguiar

CASO CLÍNICO

Doente do sexo masculino, idade de 70 anos, diagnosticado com adenocarcinoma da próstata com metastização óssea difusa, resistente à castração, em progressão de doença após tratamento sistémico de segunda linha com tratamento hormonal (enzalutamida).

Surge com dor intensa em topografia sagrada, com instalação progressiva em duas semanas que piora com posição sentada; em segundo tempo, a dor irradia para a nádega direita com percurso ipsilateral até à face posterior da coxa, perna e face lateral do pé.

Previamente medicado com gabapentina (300 mg/dia) e pregabalina (50 mg/dia) por neuropatia periférica induzida pela quimioterapia (foram utilizados taxanos na primeira linha de tratamento sistémico), registando-se fraca adesão terapêutica e dificuldade na escalada de doses dos fármacos por intolerância (sonolência excessiva).

Em ressonância magnética lombossagrada, destaca-se como muito provável etiologia do quadro algico uma metástase óssea na vertente póstero-lateral direita dos corpos vertebrais de S1 e S2 e porção adjacente da asa direita do sacro, com componente de partes moles para-vertebral direito e nos foramina S1-S2 e S2-S3 direitos, com envolvimento da raiz S1 direita, sem evidência de fraturas.

Iniciou titulação analgésica opioide até à dose diária de 60 mg de morfina oral, dividida em duas tomas, com controlo algico completo em repouso. No entanto, manteve episódios de dor mal controlada.

QUE TIPO DE DOR?

Dor do tipo misto (nociceptiva e neuropática), quer espontânea (quatro a cinco picos diários) quer associada à deambulação e carga sobre o membro inferior direito, com origem em metastização óssea blástica sagrada, associada a componente tecidular, com compressão/invasão da raiz S1 direita.

Dado ter a dor de base controlada, esta foi classificada como dor irruptiva espontânea e incidental volitiva.

TRATAMENTO PROPOSTO

Perante quadro de dor irruptiva não-controlada com impacto significativo na qualidade de vida (QoL) do doente e na sua funcionalidade (indivíduo previamente completamente autónomo), foi proposto tratamento de radioterapia antiálgica.

Esta decisão prendeu-se com o facto de a radioterapia constituir uma modalidade terapêutica com potencial analgésico extensamente documentado^{1,2}, sendo mesmo considerado pela

International Association for the Study of Pain (IASP) como o tratamento isolado mais eficaz no controlo da dor oncológica. Revela taxas de eficácia elevadas, tanto no alívio parcial (60-90%) como no alívio total da dor (10-40%); este tratamento pode ser administrado num intervalo de tempo curto (desde o primeiro dia até cerca de duas semanas), com frações diárias de tratamento que geralmente não ultrapassam os 15 minutos de duração.

Curiosamente, dados de evidência clínica focados no papel da radioterapia paliativa antiálgica exclusivamente no tratamento da dor irruptiva oncológica (com dor basal controlada) são escassos^{3,4}. Recentemente, De Lucas³ reportou um impacto significativo na redução da dor destes doentes, três meses após tratamento de radioterapia em combinação com medicação analgésica de resgate, na sua maioria uma formulação de fentanilo sublingual. Notavelmente, foi também no domínio da QoL que se observaram melhorias relevantes, quer na pontuação do componente mental do *12-Item Short Form Health Survey* (SF-12) quer na quantidade e qualidade do sono avaliada pela *Medical Outcomes Study-Sleep Scale* (MOS-SS), e também na sobrecarga do cuidador avaliada pelo *Zarit Caregiver Burden Interview Short Form* (ZBI-12). Também a perceção global de melhoria na perspetiva do doente (PGI-I) e do médico (CGI-I) melhoraram em 43,6 e 81,9% dos casos, respetivamente.

Este tema tem adquirido particular relevância ao constatar-se que a globalidade dos estudos em dor irruptiva salienta o seu impacto negativo na QoL dos doentes, nomeadamente no bem-estar físico e psicológico, nas atividades de vida diária, no sono, no humor e nas relações sociais^{5,6}.

A avaliação desta dimensão adquire atualmente a maior importância, tendo em conta que os estudos em dor oncológica, de uma forma geral, não avaliam a dor na perspetiva da experiência do doente em variáveis como o impacto no ambiente familiar até ao seu percurso profissional. O estudo *European Pain in Cancer Survey* (EPIC) revelou inclusivamente que cerca de 50%

dos doentes oncológicos com dor crónica achavam que o seu profissional de saúde não considerava a avaliação da sua QoL como prioritária⁷.

O real impacto analgésico da radioterapia deverá ser avaliado até aos dois meses após tratamento; embora o alívio analgésico possa fazer-se notar desde o primeiro dia de tratamento, a média de resposta está situada nas duas semanas pós-tratamento. Este facto prende-se com a admitida multiplicidade de mecanismos de ação associados ao papel analgésico da radioterapia⁸, e que podem ir desde a inibição da atividade osteoclástica^{9,10}, ao efeito tumoricida com diminuição da estimulação de nociceptores mecânicos⁸, até à diminuição precoce do recrutamento de mediadores inflamatórios associados à sensibilização de nociceptores aferentes primários^{8,11}. No entanto, Hoskin¹² já admitia que apesar de o tratamento de radioterapia ser eficaz na maioria dos doentes, o mecanismo de ação exato permanece ainda desconhecido, máxima que permanece até aos dias de hoje.

O alívio analgésico, quando verificado após as primeiras 24 horas, está associado à diminuição da atividade celular pró-inflamatória e da concentração de mediadores pró-inflamatórios nos campos de tratamento, estando na base do efeito analgésico precoce da radioterapia¹³.

Atualmente, é também reconhecida a influência direta dos esquemas de fracionamento sobre os níveis de mineralização, densidade óssea e recalcificação dos locais irradiados em doentes com metastização óssea^{14,15}. Os esquemas mais curtos de fracionamento (fração única de 8 Gy) revelam taxas de recalcificação óssea menores quando comparados com esquemas fracionados de radioterapia (20 Gy em 5 frações; 30 Gy em 10 frações)¹⁵.

No entanto, para os diferentes tipos de fracionamento a magnitude de resposta analgésica tem demonstrado ser similar. A diferença reside habitualmente na duração dessa resposta, em que o tratamento de fração única pressupõe uma necessidade de retratamento mais frequente quando comparado com os esquemas fracionados, com semelhantes perfis de efeitos secundários¹⁶.

Embora não seja um tema ainda extensamente investigado, para além da duração da resposta analgésica, também a duração da resposta tumoral (controlo local) parece ser maior com a utilização de esquemas de tratamento mais longos. Um dos únicos estudos prospetivos que avaliou diretamente o impacto do tipo de fracionamento no controlo local das metástases ósseas dolorosas tratadas com radioterapia demonstrou que fracionamentos mais longos (10×3 Gy; $15 \times 2,5$ Gy; 20×2 Gy) proporcionavam um controlo local mais duradouro quando comparados com esquemas de fração única ou mais curtos (1×8 Gy; 5×4 Gy), com taxas de controlo local aos 12 meses de 81 e 61%, respetivamente¹⁷.

É POSSÍVEL PREVER A EVOLUÇÃO?

No caso deste doente em particular, é possível antecipar uma resposta analgésica mais precoce dentro da janela temporal habitualmente prevista, tendo em conta que se trata de uma metástase com origem num tumor primário prostático. Esta histologia em particular, juntamente com os tumores mamários e, de forma ainda mais notável, os tumores líquidos (mieloma, linfoma, leucemia), tende a responder mais precocemente ao tratamento de radioterapia no que diz respeito ao controlo da dor. De acordo com uma revisão sistemática, também a duração média do alívio sintomático (1 vs. 3 meses) e a taxa de controlo local aos dois anos (86 vs. 30%) são superiores face a histologias consideradas «desfavoráveis», onde se incluem os sarcomas, melanomas, tumores do trato gastrointestinal, renais e pulmonares¹⁸.

Existem outros fatores preditores de resposta à radioterapia antiálgica. A presença de um componente neuropático que, no caso do doente com dor oncológica, está intimamente associado a intensidade de dor mais elevada, pior *performance status*, pior QoL e utilização mais intensa de analgésicos, parece aumentar a taxa de resposta à radioterapia e está normalmente associado a uma resposta de maior amplitude¹⁹.

Curiosamente, a presença de um ou mais componentes tecidulares envolvendo a metástase óssea aumenta em 100% a probabilidade de resposta à radioterapia²⁰. O facto de estas lesões estarem associadas a maiores níveis de inflamação e edema causadores de dor poderá explicar, em grande parte, esta particular sensibilidade à radioterapia.

No caso das metástases ósseas vertebrais, é também expectável um alívio mais acentuado sempre que o *score de spinal instability neoplastic score* (SINS) indica estabilidade espinal. Esta pontuação torna-se uma ferramenta útil para avaliação do impacto analgésico da radioterapia, nomeadamente em situações de dor coincidente com instabilidade vertebral em que poderá haver benefício de intervenção cirúrgica prévia ao tratamento²¹.

Um dos fatores que parece afetar negativamente a probabilidade de resposta à radioterapia é a utilização prévia de corticoides. Um estudo recente, prospetivo e multicêntrico, revelou que a utilização de corticoides pré-tratamento de radioterapia implicava uma redução de 57% de probabilidade destes doentes responderem ao tratamento²⁰. Os seus autores propuseram que o papel anti-inflamatório da radioterapia possa já estar a ser efetuado através da ação destes fármacos, que são frequentemente prescritos em oncologia. Reforçam também que a magnitude desta interferência negativa poderá levar a alterações na prática clínica. No entanto, neste estudo não foi possível avaliar uma relação dose-resposta (o registo das doses utilizadas nos diferentes doentes não foi explanado) nem foi possível concluir sobre o potencial efeito da utilização deste fármacos nos momentos peri ou pós-tratamento, o que demonstra a atual necessidade de mais investigação no campo da radioterapia antiálgica e o impacto da coadministração de corticoides.

Outros fatores que, embora muito comumente discutidos na prática clínica, não demonstraram até agora real impacto na predição de resposta ao tratamento e, como tal, não deverão

servir como eventual critério de exclusão para radioterapia, são: o tipo de metástases ósseas (osteoblásticas, osteoclásticas ou mistas), a utilização ou não utilização prévia de medicação opioide, a idade ou o sexo do doente e a localização das lesões. No caso das metástases com origem em tumores sólidos, contrariamente ao tempo de instalação do alívio doloroso e à duração da resposta, a probabilidade de resposta à radioterapia não varia consoante o tipo histológico tumoral. No entanto, existe uma exceção relativamente às metástases com origem em tumores do rim. Nestas situações, a probabilidade de resposta antiálgica com a radioterapia tem-se revelado efetivamente menor.

PAIN FLARE

Este fenómeno, que afeta cerca de 30-40% dos doentes submetidos a radioterapia antiálgica²², define-se como um agravamento álgico precoce e temporário na região irradiada. O seu impacto pode ser significativo, associando-se muitas vezes a ansiedade e preocupação do doente relativamente ao sucesso do tratamento. A presença ou ausência desta entidade não estão relacionados com o sucesso do tratamento. Pensa-se que poderá estar associado à libertação precoce de citocinas pró-inflamatórias, atendendo a que normalmente cede à administração de fármacos anti-inflamatórios não esteroides ou corticoides²². Apesar da estratégia de administração profilática de corticoides durante o tratamento de radioterapia ter mostrado uma redução significativa da incidência deste fenómeno²³, torna-se atualmente controversa a sua utilização, atendendo a que os dados mais recentes indicam menores respostas em doentes que utilizam esta terapêutica previamente à radioterapia, conforme já explanado neste capítulo. Desta forma, a melhor estratégia para mitigar este fenómeno poderá passar pela consciencialização do doente sobre a possibilidade da sua ocorrência e do recurso a fármacos anti-inflamatórios apenas pontualmente e após instalação e constatação das queixas.

EFEITOS SECUNDÁRIOS

A radioterapia paliativa antiálgica, para além de ser considerada um tratamento eficaz, é também um tratamento caracteristicamente seguro, o que contribui para a sua eficiência. Relativamente à ocorrência de complicações agudas, quando surgem, são normalmente mais intensas e prolongadas no tempo nos esquemas multifracionados. São também mais frequentes, sendo a taxa de incidência de toxicidades G2-4 de aproximadamente 20% nos esquemas multifracionados, e de cerca de 10% nos tratamentos em fração única. Esta diferença atribui-se sobretudo à toxicidade cutânea (eritema) e gastrointestinal (dejeções líquidas, diarreia), geralmente situações que rapidamente revertem no período pós-radioterapia. Também poderão ocorrer com maior frequência nos tratamentos que incluam maiores volumes de irradiação ou estruturas críticas (como, por exemplo, a irradiação do estômago e a indução de náuseas ou vômitos, ou a irradiação do esófago e a instalação de pirose ou disfagia).

Relativamente às diferenças no perfil e frequência de complicações tardias, numerosos estudos prospetivos e aleatorizados demonstraram não haver diferenças significativas quando comparados esquemas de fração única de 8 Gy com esquemas multifracionados²⁴, com a exceção da incidência de fraturas patológicas (5% globalmente) que é mais frequente com a utilização de frações únicas. Convém salientar que não estão documentadas diferenças entre as taxas de incidência de mielite rádica, no caso dos tratamentos de metástases vertebrais dolorosas. Destaca-se como outra exceção, a utilização da técnica de radioterapia esterotáxica corporal (SBRT) em fração única, com recurso a doses superiores de radiação, que está associada a um aumento significativo do risco de fratura vertebral (10 a 39%)²⁵.

De acordo com as normas de atuação baseadas em evidência da *American Society of Therapeutic Radiology and Oncology* (ASTRO), e para mitigar eventuais efeitos secundários, os

esquemas multifracionados deverão ser considerados em situações de reirradiação vertebral, quando se prevê que uma reirradiação não seja exequível, em lesões ou locais previamente operados, em doentes submetidos a cirurgia de estabilização prévia, em lesões femorais com envolvimento cortical superior a 3 cm e nos casos de compressão medular ou da cauda equina com ou sem dor mielorradicular²⁴.

QUESTÕES A TER EM CONTA NESTE CASO

- Avaliação do doente com registo de história de intolerância a vários fármacos, nomeadamente antineuropáticos;
- Compreender o benefício da radioterapia antiálgica em situações típicas de dor irruptiva (dor basal controlada);
- Perceber o potencial analgésico da radioterapia em lesão metastática, atendendo à origem histológica prostática (elevada probabilidade de resposta precoce e mais duradoura), ao tipo de lesão (metástase óssea associada a componente tecidual) e às características da dor (componente neuropático);
- Evitar interromper estratégias de tratamento farmacológico em curso para a dor irruptiva, e não deixar de as otimizar, em virtude do potencial benefício da sua utilização em simultâneo com a radioterapia;
- Reforçar a necessidade em explicar ao doente a imprevisibilidade do início de ação analgésica que poderá variar de entre o primeiro dia de tratamento até aos dois meses pós-tratamento;
- Lembrar o fenómeno de *pain flare* e programar antecipadamente estratégias para o controlar (tranquilização prévia do doente e prescrição de fármacos anti-inflamatórios apenas preferencialmente após início do tratamento);
- Antecipar um bom perfil de segurança: risco baixo de complicações tardias, complicações agudas autolimitadas e com baixo impacto clínico expectável.

BIBLIOGRAFIA

1. Rich SE, Chow R, Raman S, Zeng KL, Lutz S, Lam H, et al. Update of the systematic review of palliative radiation therapy fractionation for bone metastases. *Radiother Oncol.* 2018;126(3):547-57.
2. Chow E, Zeng L, Salvo N, Dennis K, Tsao M, Lutz S. Update on the systematic review of palliative radiotherapy trials for bone metastases. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2012;24:112-24.
3. de Lucas R, Fernández MN, Gómez-Caamaño A, López RM, Fortes de la Torre I, Tomás AT, et al. Quality of life in patients with breakthrough cancer pain in radiation oncology departments in Spain: the CAVIDIOR study. *Future Oncol.* 2021;17(8):943-54.
4. Mengual JL, Monroy JL, Fondevilla A, Cañón R, Vázquez G, Santos M, et al. Pain management in cancer patients receiving radiotherapy: GORVAMUR study, a prospective, observational, epidemiological study. *Rev Soc Esp Dolor.* 2017;24(5):241-55.
5. Mercadante S, Marchetti P, Cuomo A, Caraceni A, Mediatì RD, Vellucci R, et al. IOPS-MS Study Group. Factors Influencing the Clinical Presentation of Breakthrough Pain in Cancer Patients. *Cancers (Basel).* 2018;10(6):175. doi: 10.3390/cancers10060175
6. Gonella S, Sperling R, Sciannameo V, Dimonte V, Campagna. Characteristics of breakthrough pain and its impact on quality of life in terminally ill cancer patients. *Integr Cancer Ther.* 2019;18:1534735419859095.
7. Breivik H, Cherny N, Collett B, de Conno F, Filbet M, Foubert AJ, et al. Cancer-related pain: a pan-European survey of prevalence, treatment, and patient attitudes. *Ann Oncol.* 2009;20(8):1420-33. doi: 10.1093/annonc/mdp001. Epub 2009 Feb 24
8. Vakaet LA, Bolterberg T. Pain control by ionizing radiation of bone metastasis. *Int J Dev Biol.* 2004;48(5-6):599-606. doi: 10.1387/ijdb.041817lv
9. Hoskin PJ, Stratford MR, Folkles IK, Regan J, Yarnold JR. Effect of local radiotherapy for bone pain on urinary markers of osteoclast activity. *Lancet.* 2000;355(9213):1428-9. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02144-9
10. Ural AU, Avcu F, Baran Y. Bisphosphonate treatment and radiotherapy in metastatic breast cancer. *Med Oncol.* 2008;25(3):350-5. doi: 10.1007/s12032-008-9044-4. Epub 2008 Jan 17
11. Zajaczkowska R, Kocot-Kepska M, Leppert W, Wordliczek J. Bone Pain in Cancer Patients: Mechanisms and Current Treatment. *Int J Mol Sci.* 2019;20(23):6047. doi: 10.3390/ijms20236047
12. Hoskin PJ. Bisphosphonates and radiation therapy for palliation of metastatic bone disease. *Cancer Treat Rev.* 2003;29(4):321-7. doi: 10.1016/S0305-7372(03)00013-6
13. Wu JS, Wong RK, Lloyd NS, Johnston M, Bezjak A, Whelan T; Supportive Care Guidelines Group of Cancer Care Ontario. Radiotherapy fractionation for the palliation of uncomplicated painful bone metastases - an evidence-based practice guideline. *BMC Cancer.* 2004;4:71. doi: 10.1186/1471-2407-4-71
14. Sprave T, Verma V, Förster R, Schlamp I, Hees K, Bruckner T, et al. Bone density and pain response following intensity-modulated radiotherapy versus three-dimensional conformal radiotherapy for vertebral metastases - secondary results of a randomized trial. *Radiat Oncol.* 2018;13(1):212. doi: 10.1186/s13014-018-1161-4
15. Koswig S, Budach V. Remineralisation und Schmerzlinderung von Knochenmetastasen nach unterschiedlich fraktionierter Strahlentherapie [10 mal 3 Gy vs. 1 mal 8 Gy]. Eine prospektive Studie [Remineralization and pain relief in bone metastases after different radiotherapy fractions (10 times 3 Gy vs. 1 time 8 Gy). A prospective study]. *Strahlenther Onkol.* 1999;175(10):500-8. German. doi: 10.1007/s000660050061
16. Halperin EC, Wazer DE, Perez CA, Brady LW. Perez and Brady's principles and practice of radiation oncology (6th ed). *Walters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins.* 2013
17. Rades D, Lange M, Veninga T, Stalpers IJ, Bajrovic A, Adamietz IA, et al. Final results of a prospective study comparing the local

- control of short-course and long-course radiotherapy for metastatic spinal cord compression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;79(2):524-30. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.10.073. Epub 2010 May 6
18. Gerszten PC, Mendel E, Yamada Y. Radiotherapy and radiosurgery for metastatic spine disease: what are the options, indications, and outcomes? *Spine (Phila Pa 1976).* 2009;34(22 Suppl):S78-92. doi: 10.1097/BRS.0b013e3181b8b6f5.
19. Saito T, Tomitaka E, Toya R, Matsuyama T, Ninomura S, Wataabe T, et al. A neuropathic pain component as a predictor of improvement in pain interference after radiotherapy for painful tumors: A secondary analysis of a prospective observational study. *Clin Transl Radiat Oncol.* 2018;12:34-9. Published 2018 Aug 13. doi:10.1016/j.ctro.2018.08.002
20. Habberstad R, Frøseth TCS, Aass N, Bjerkeset E, Abramova T, Garcia-Alonso E, et al. Clinical Predictors for Analgesic Response to Radiotherapy in Patients with Painful Bone Metastases. *J Pain Symptom Manage.* 2021;62(4):681-90. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2021.03.022. Epub 2021 Mar 29
21. Gallizia E, Apicella G, Cena T, Di Genesio Pagliuca M, Deantonio L, Krengli M. The spine instability neoplastic score (SINS) in the assessment of response to radiotherapy for bone metastases. *Clin Transl Oncol.* 2017;19(11):1382-1387. doi: 10.1007/s12094-017-1705-3. Epub 2017 Jun 16
22. Loblaw DA, Wu JS, Kirkbride P, Panzarella T, Smith K, Aslanidis J, et al. Pain flare in patients with bone metastases after palliative radiotherapy-a nested randomized control trial. *Support Care Cancer.* 2007;15(4):451-5. doi: 10.1007/s00520-006-0166-y. Epub 2006 Nov 9
23. Chow E, Meyer RM, Ding K, Nabid A, Chabot P, Wong P, et al. Dexamethasone in the prophylaxis of radiation-induced pain flare after palliative radiotherapy for bone metastases: a double-blind, randomised placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(15):1463-72. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00199-0. Epub 2015 Oct 18
24. Lutz S, Balboni T, Jones J, Lo S, Petit J, Rich SE, Wong R, Hahn C. Palliative radiation therapy for bone metastases: Update of an ASTRO Evidence-Based Guideline. *Pract Radiat Oncol.* 2017;7(1):4-12. doi: 10.1016/j.pro.2016.08.001. Epub 2016 Aug 5
25. Faruqi S, Tseng CL, Whyne C, Alghamdi M, Wilson J, Myrehaug S, et al. Vertebral Compression Fracture After Spine Stereotactic Body Radiation Therapy: A Review of the Pathophysiology and Risk Factors. *Neurosurgery.* 2018;83(3):314-22. doi: 10.1093/neuros/nyx493

Técnica invasiva periférica para dor irruptiva

Ana Agrelo

CASO CLÍNICO

Indivíduo do sexo masculino, 68 anos de idade, com diagnóstico de mieloma múltiplo de tipo imunoglobulina G de cadeias *kappa* sob tratamento com quimioterapia e bifosfonatos. Clinicamente apresentou-se com fraturas patológicas, secundárias à doença de base, na coluna dorsolombar e corpo do esterno confirmadas por tomografia computadorizada (TC). A dor basal estava controlada com medicação opioide (sul-fato de morfina 120 mg/dia).

Recorre de urgência com quadro de tosse produtiva, dispneia e dor esternal que agrava com a inspiração, intensidade na escala verbal numérica (EVN) de 6/10 em repouso e ao tossir de 9/10. O exame objetivo, a radiografia de tórax e os meios complementares de diagnóstico estabelecem o diagnóstico de infeção respiratória alta com insuficiência respiratória tipo I e dor esternal irruptiva, incidental (associada à tosse e mobilização do tronco), de difícil controlo.

Inicia antibioterapia empírica, analgesia com anti-inflamatórios não esteroides faz rotação de opioide; passa a fazer morfina parenteral (25 mg sc. a cada 4 horas e 25 mg em SOS até de hora em hora se a dor não estiver controlada). Obteve-se controlo da dor basal, mas manteve episódios de dor intensa associada aos acessos de tosse¹.

QUE TIPO DE DOR?

Estamos perante dois tipos de dor:

- A dor basal descrita e caracterizada como dor nociceptiva a somática e muito intensa; estava controlada até à data de recurso à urgência e posterior admissão;
- Um segundo tipo de dor caracterizada por episódios de dor irruptiva somática, incidental não-volitiva.

O controlo da dor basal prévio ao internamento era adequado. Seguidamente ao internamento, foi obtido um controlo adequado da dor basal após rotação de opioide (com titulação de dose). No entanto, a dor irruptiva, condicionada pelos acessos de tosse, bem como o impacto que esta dor tinha na eficácia da tosse foram objeto de preocupação.

TRATAMENTO PROPOSTO

O método «ideal» para o manuseamento da dor neste contexto é aquele que de uma forma simples nos permita analgesia adequada que, por sua vez, permita movimentos respiratórios adequados às trocas gasosas e tosse eficaz; depois de estabilizado será ainda desejável que o doente possa colaborar na fisioterapia.

A titulação do opioide de base não foi considerada útil, uma vez que a dor basal estava

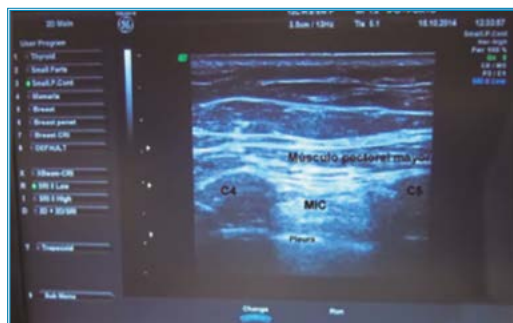


Figura 1.

controlada e a dor irruptiva provocada pela tosse era totalmente imprevisível. Pelos mesmos motivos a opção farmacológica por opioides de acção rápida para a dor irruptiva, qualquer que fosse a via (ev., sc., mucosa oral, intranasal) pareceu-nos menos adequada, uma vez que o fator desencadeante da dor é imprevisível e tem uma curta duração no tempo; os medicamentos disponíveis têm um perfil temporal de acção que não demonstra uma eficácia previsível. A hipótese de aumentar a dose de opioide basal seria potencialmente deletéria, pelo risco de sedação excessiva e pela diminuição da tosse eficaz.

Dado o carácter incidental desta dor irruptiva e a sua clara relação com a tosse, ponderamos como alternativa a utilização de técnica invasiva locorregional.

A área de fratura, localizada no manúbrio e corpo esternal, recebe a inervação dos primeiros quatro nervos intercostais de forma bilateral. Para um adequado bloqueio destes dermatomos opta-se pela realização de um bloqueio periférico, bloqueio interfascial pecto-intercostal (PIFB) sob controlo ecográfico (**Fig. 1**), com colocação de cateter bilateral para perfusão contínua de anestésico local. Os cateteres para a perfusão contínua de anestésico local permanecem durante cinco dias (**Fig. 2**). Durante este período, o doente esteve hemodinamicamente estável e não



Figura 2.

foram observados eventos adversos secundários à administração de anestésicos locais.

EVOLUÇÃO

Após a realização do bloqueio, constatamos adequado controlo da dor basal: registo e resposta parcial significativa da dor irruptiva, referenciando intensidade de dor EVN de 2/10 ao tossir, conseguindo-se tosse eficaz, eliminação adequada de secreções e, posteriormente, adesão do doente a cinesioterapia.

O internamento foi de 12 dias com evolução favorável do quadro respiratório. Antes da alta hospitalar e como resultado da resolução completa do quadro respiratório, foi realizada cifo-plastia lombar (fratura patológica) que já estava previamente programada.

DISCUSSÃO

O mieloma múltiplo é um tumor maligno de células plasmáticas associado em número importante de casos a fraturas patológicas.

A profileração de células plasmáticas anómalas tem também como consequência um aumento do risco de infeções por compromisso do sistema imunitário, assim como uma diminuição da atividade e do número de células produtoras de glóbulos vermelhos e plaquetas (quer pela doença quer pelos tratamentos dirigidos).

Neste caso, o doente estava sob tratamento citotóxico com melfalan, agente com mielotoxicidade reconhecida e frequente.

Neste contexto, em que ao risco infeccioso associado à doença de base se associa a toxicidade hematológica da terapêutica antitumoral, uma adequada ponderação da relação custo-benefício deverá ser realizada na opção pela técnica locorregional a realizar.

Os bloqueios centrais (epidural e paravertebral) que poderiam ser uma opção analgésica para este tipo de dor, foram considerados menos adequados pelo maior risco neste doente de vir a desenvolver complicações infecciosas (abscessos ou meningite) e hemorrágicas (hematoma epidural)².

O bloqueio periférico utilizado (PIFB) foi descrito pela primeira vez por Fajardo, et al.³⁻⁵, com aplicação inicial em cirurgia da mama e posteriormente noutros contextos. Permite sob controlo ecográfico de uma forma simples e reproduzível, bloquear seletivamente os ramos cutâneos anteriores dos nervos intercostais no local em que perfuram os músculos intercostais e a fascia peitoral profunda na proximidade do esterno. Estes ramos são responsáveis pela inervação da pele da parte anterior do tórax, assim como o periosso esternal. A punção pleural, a punção vascular inadvertida e a absorção sistémica de anestésicos locais são as potenciais complicações. Por isso, a ecografia para visualização pleural e a utilização de eco-Doppler para identificar a artéria torácica interna e os seus ramos são essenciais para a realização da técnica em segurança, diminuindo a possibilidade de complicações hemorrágicas durante a realização da PIFB.

Para conseguir uma redução da absorção sistémica de anestésico local, deve ser usada a

concentração mínima de fármaco capaz de produzir bom controlo analgésico.

A existirem complicações hemorrágicas neste contexto, estas são de «fácil» diagnóstico e tratamento; também eventuais consequências são de menor gravidade do que aquelas que encontramos com os bloqueios centrais.

Os bloqueios fasciais da parede torácica ecoguiados têm sido um dos avanços mais importante da anestesia locorregional na última década, já que, até esse momento, a única forma de bloqueio do tórax era com abordagem do neuroeixo) ou bloqueio intercostal.

O bloqueio intercostal apresenta uma maior dificuldade técnica quando comparado com os bloqueios fasciais da parede torácica e, especialmente, do PIFB. No primeiro, a abordagem dos primeiros nervos intercostais necessários para controlo algico é especialmente difícil pela presença da omoplata. O bloqueio dos dermatomos necessários sem utilizar bloqueios fasciais vai significar a realização de injeções múltiplas e bilaterais, com o correspondente aumento da morbilidade e franco impacto na qualidade de vida e conforto do doente. Acresce que a colocação de cateteres para realização de bloqueio intercostal contínuo apresenta uma taxa elevada de mau posicionamento dos mesmos e uma distribuição não-previsível do anestésico local como descrito frequentemente na literatura.

QUESTÕES A TER EM CONTA NESTE CASO

A DIO é secundária a complicação aguda da doença (intercorrência infecciosa) em contexto de fatores de localização condicionados pela doença (fraturas patológica).

Consideramos que o *index* terapêutico dos fármacos analgésicos, no contexto comorbido (insuficiência respiratória) era não favorável à sua utilização pelo que outras alternativas analgésicas foram equacionadas.

A dor é localizada a dermatomos identificáveis no tórax; existe a possibilidade de recurso a

técnica invasiva periférica, especialmente após a evolução nos últimos anos dos bloqueios fasciais da parede torácica com baixo potencial de riscos associados.

A adequada analgesia local, com resposta franca em termos de controlo da DIO, permitiu a evolução clínica favorável, não só em termos de tosse eficaz, como também de colaboração na cinesioterapia respiratória.

O PAPEL DOS BLOQUEIOS PERIFERICOS NA ANALGESIA DO DOENTE ONCOLÓGICO

O conhecimento aprofundado da inervação fornecida por cada nervo e da sua anatomia é a condição fundamental para o sucesso das técnicas de intervenção periféricas.

A ecografia, como método de imagem para localização das estruturas-alvo periféricas, tem vindo a desenvolver-se nas últimas duas décadas; representa um avanço na capacidade de realizar qualquer tipo de bloqueio periférico. Permite, à cabeceira do doente ou onde quer que este se encontre, identificar estruturas nervosas (sensitiva, motora, mista), seguir o seu trajeto e abordá-las na localização de maior interesse para o médico intervencionista.

Por outro lado, garante um aumento da segurança na aplicação, ao permitir visualizar o nervo a bloquear, as estruturas na proximidade a evitar (vasos sanguíneos, pleura, etc.), bem como a distribuição do anestésico local administrado em tempo real.

A administração de anestésicos na proximidade do nervo é também útil como instrumento de diagnóstico da via transmissora da dor, permitindo inferir o prognóstico do bloqueio definitivo.

Em alguns casos, o bloqueio prognóstico melhora o quadro algíco durante mais tempo do que o efeito do anestésico local, persistindo essa melhoria durante semanas:

- O bloqueio com anestésico local consegue atuar sobre mecanismos que favorecem a cronificação da dor, já que pode provocar

relaxamento muscular e diminuição da sensibilização central e periférica, por suspensão temporária de *inputs* algícos;

- A administração de corticoide juntamente com anestésico pode diminuir a inflamação do nervo *target*;
- O bloqueio temporário providencia também um período livre de dor, que pode ser aproveitado para rentabilizar a fisioterapia.

Após confirmação de melhoria do quadro algíco com o teste diagnóstico/prognóstico, pode ser colocado um cateter na proximidade do nervo (anestésicos locais de forma contínua e bloqueio contínuo da chegada de informação algíca à medula), ou aplicado um bloqueio definitivo com radiofrequência ou com agentes neurolíticos (álcool, fenol).

As contraindicações/riscos dependem do tipo de bloqueio a realizar; as alterações de coagulação e a infeção local são comuns a todos os bloqueios.

Efeitos colaterais normalmente acontecem durante a realização do bloqueio e resultam da toxicidade do anestésico local ou da proximidade de determinadas estruturas em relação ao nervo bloqueado (pneumotórax no bloqueio intercostal, paralisia do frénico no bloqueio do plexo braquial, etc.).

A revisão sistemática, realizada em 2015⁶ sobre o papel dos bloqueios periféricos no tratamento da dor crónica oncológica não identificou nenhum estudo aleatorizado controlado, pelo que nenhum grau de evidência existe sobre o papel destes bloqueios na dor oncológica.

Ainda assim, os artigos publicados põem em evidência o seu eventual potencial benéfico, aguardando-se novos estudos que possam acrescentar informação sobre o papel destas terapêuticas no controlo da dor no doente oncológico. Um dos fatores fulcrais para obter estudos que nos proporcionem a evidência do papel dos bloqueios periféricos no controlo algíco do doente oncológico é a integração de médicos intervencionistas nas equipas multidisciplinares de tratamento da dor oncológica, com especial destaque para as equipas multidisciplinares em

contexto de cuidados paliativos como destacado na revisão antes mencionada.

BIBLIOGRAFIA

1. Karmakar MK, Ho, AM. Acute pain management of patients with multiple fractured ribs. *The Journal of Trauma Injury, infection and critical care*. 2003;54(23):615-25.
2. Mowbray A, Wong KK, Murray JM. Intercostal catheterization: an alternative approach to the paravertebral space. *Anaesthesia*. 1987;42:958-61.
3. Fajardo M, Garcia FJ, López S, Dieguez P, Alfaro P. Bloqueo de las ramas cutáneas laterales y anteriores de los nervios intercostales para analgesia de mama. *Cir Maj Amb*. 2012;17:95-104.
4. Fajardo M, Garcia FJ, López S, Dieguez P, Alfaro P. Abordaje ecoguiado de las ramas cutáneas de los nervios intercostales a nivel de la línea axilar para cirugía no reconstructiva de mama. *Cir May Amb*. 2013;18(1):3-6.
5. López-Matamala B, Fajardo M, Estébanez-Montiel B, Blancas R, Alfaro P, Chana M. A new thoracic interfascial plane block as anesthesia for difficult weaning due to ribcage pain in critically ill patients. *Med Intensiva*. 2014; 38(7):463-5.
6. Klepstad P, Kurita GP, Mercadante S, Sjögren P. «Evidence of peripheral nerve blocks for cancer-related pain: a systematic review», *Minerva Anesthesiol*. 2015;81(7):789-93.

Técnicas invasivas no neuroeixo

Germano Adrega Cardoso

A dor irruptiva oncológica (DIO) é atualmente um dos maiores desafios no controlo da dor em Oncologia. Apesar das várias modalidades de tratamentos farmacológicos sistémicos, o insucesso terapêutico pode ocorrer em doentes com DIO. Na literatura científica há uma ausência de publicações que abordam o uso de técnicas invasivas no neuroeixo para a DIO. Extrapolando para a DIO os conhecimentos adquiridos para dor oncológica (DO), estas técnicas podem ser consideradas para doentes com dor refratária. A minha experiência pessoal sugere que, em situações específicas, o uso de técnicas invasivas no neuroeixo promoveu uma diminuição da intensidade e número de eventos de DIO. Em casos refratários, o uso de técnicas de intervenção, isoladas ou em combinação com tratamento sistémico pode ser útil. Esta modalidade terapêutica será sempre uma modalidade de recurso para tratamento de DIO intratável. Apesar das técnicas invasivas no neuroeixo terem um lugar relevante na DO, as indicações para a DIO são difíceis de definir, e cada caso deverá ser discutido em consultas de grupo desta especialidade¹.

SISTEMA NERVOSO SIMPÁTICO

O envolvimento do sistema nervoso simpático (SNSp) nos mecanismos da nociceção visceral é relevante. O uso de técnicas analgésicas/neurolíticas de gânglios/plexos do SNSp

pode promover uma diminuição das queixas algicas crónica e, como consequência, promover uma redução significativa da intensidade e número de eventos de DIO, principalmente visceral. A escolha do gânglio/plexo a ser tratado vai depender da região onde ocorre a DIO. Assim, os mais comuns são:

- Gânglio estrelado: para dores cabeça, cervicais e braquiais;
- Plexo celiaco: para dores viscerais dos quadrantes superiores do abdómen;
- Plexo hipogástrico: para dores viscerais dos quadrantes inferiores do abdómen e da região da bacia;
- Gânglio ímpar: para dores perineais e anais.

As opções terapêuticas para bloqueio do SNSp são os anestésicos locais com/sem corticoide e álcool para bloqueios neurolíticos. Na literatura existem vários fármacos que podem ser usados, nomeadamente para neurolise, mas a ausência em Portugal limita a seleção destes. Em casos selecionados, o uso de radiofrequência/crioterapia pode ser uma opção. Os que podem beneficiar mais destas técnicas serão os que envolvem gânglios observados ecograficamente^{1,2,4}.

VIA ESPINHAL

A administração de fármacos por via espinal, quer por via intratecal quer por via epidural, é uma opção na DO refratária. Aparentemente

não há benefícios significativos no uso único de morfina por esta via, contudo pode vir a ser útil em perfusão. A administração única por via espinal pode promover mecanismos de modulação neuronal. Como experiência pessoal, a administração única ou perfusão por um período curto de tempo (menos de 72 horas) promove uma diminuição a médio/longo prazo da DIO, podendo a curto prazo não ter grande impacto na intensidade da dor basal. A coadministração de agentes anestésicos locais, agonistas $\alpha 2$ -adrenérgicos, antagonistas NMDA ou corticoides, pode melhorar significativamente a qualidade analgésica. A colocação de cateteres, parcialmente ou totalmente tunelizados, implica treino médico e da equipa de cuidadores. É fundamental implementar programas de ensino, vigilância e monitorização para evitar complicações sérias, nomeadamente infecciosas ou farmacológicas (troca de fármacos ou sobredose). A permanência deste tipo de doentes em regime de ambulatório deve ser criteriosamente selecionada e implica uma dinâmica Unidade de Dor, Farmácia e doente/família muito bem articulada. Em situações selecionadas e após ter sido garantida eficácia com doses testes, o uso de sistemas infusores intratecais subcutâneos podem ser uma opção economicamente viável e com benefício na qualidade de vida^{3,4}.

ESTIMULAÇÃO MEDULAR ESPINHAL

A estimulação da medula espinal é uma técnica de neuromodulação bem estabelecida para dor neuropática (DN) crónica. Para a DN oncológica, o seu uso não é bem claro, contudo, em situações muito selecionadas, cuja progressão oncológica seja lenta, poderá haver um benefício potencial da sua utilização. Nos últimos anos houve uma melhoria significativa na tecnologia (*hardware* e algoritmo de programação). A aplicação e o sucesso desta modalidade terapêutica para aliviar DN grave de causas malignas ou não malignas são superiores. As preocupações com a estimulação medular na DIO estão relacionadas com: a) a possível progressão

da dor para outras áreas não cobertas pelo estímulo promovido pelo estimulador e que esta deixe de ser eficaz; b) a relação custo/benefício/sobrevida favorável, e c) definir que doentes poderão ser candidatos a esta modalidade de tratamento invasivo^{3,5}.

BLOQUEIOS NEUROLÍTICOS ESPINHAIS

Podem ser úteis para a dor focal em número reduzido de dermatómos. A técnica neurolítica espinal é uma intervenção altamente diferenciada, e tem riscos associados relevantes. Devem ser explicados os efeitos colaterais e as complicações desta técnica neuroablativa, nomeadamente a diminuição da função motora e alterações da função sensitiva. A neurólise pode ser química (por exemplo, álcool) ou física (por exemplo, radiofrequência, crioterapia). O benefício pode ser limitado, e ser difícil de prever o real impacto e duração da ablação. Previamente, devem ser realizados bloqueios-teste, e os doentes em estádios mais avançados da doença oncológica são os que mais podem beneficiar³.

MODULAÇÃO RADICULAR

O uso de técnicas não-ablativas mas que possam promover modulação do impulso neuronal, nomeadamente a nível do gânglio da raiz dorsal, é aplicado para certas dores radiculares. As indicações desta técnica em DO estão limitadas a doentes com dores refratárias de territórios radiculares bem definidos. A sua aplicação em DIO poderá ter interesse em situações nas quais a dor irruptiva envolva um trajeto radicular específico. Classicamente, o método de tratamento usado é a radiofrequência pulsada. Contudo, com o aparecimento de estimuladores neuronais percutâneos com gerador externo, o interesse pode ser maior. O uso desta modalidade, ao contrário da radiofrequência pulsada, está limitado a um nervo ou raiz^{4,5}.

CONCLUSÃO

O uso de técnicas invasivas no neuroeixo com vista a bloquear, modular ou lesionar estruturas nervosas para diminuir a transmissão da dor pode ser uma opção clínica na DIO. Apesar de haver uma ausência de publicações sobre este tema na literatura clínica, o uso destas técnicas deve ser considerado nos doentes com dor refratária. O uso destas técnicas de intervenção, isoladas ou em combinação com tratamento sistémico, deverá ser discutido em consulta de grupo, e deverão ser bem definidos riscos/benefícios. Os doentes com DIO que mais podem beneficiar destas técnicas serão aqueles

doentes que mais beneficiam de técnicas invasivas para a DO basal. A formação e a preparação das equipas e a elaboração de protocolos bem definidos são fundamentais para o sucesso.

BIBLIOGRAFIA

1. Portenoy RK. Treatment of cancer pain. *Lancet*. 2011;377(9784):2236-47.
2. Chambers WA. Nerve blocks in palliative care. *Br J Anaesth*. 2008;101(1):95-100.
3. Jain S. Spinal neurolysis. In: *Practical Management of Complex Cancer Pain* eds. Sharma M, Simpson K, Bennett M, Gupta S. Oxford University Press. 2014.
4. Lamer TJ. Treatment of cancer-related pain: when orally administered medications fail. *Mayo Clin Proc*. 1994;69(5):473-80.
5. Vissers KC, Besse K, Wagemans M, Zuurmond W, Giezeman MJMM, Lataster A, et al. Pain in patients with cancer. *Pain Pract*. 2011;11(5):453-75.

Avaliação/conceito multidimensional da dor

Diana Fontanete

VINHETA CLÍNICA

Sexo feminino, 60 anos, vive só. Diagnóstico há cerca de nove meses de tumor localmente avançado da cavidade oral. Recentemente diagnosticada com perturbação depressiva com componente ansiosa, medicada com escitalopram 20 mg/dia, e referenciada para psicoterapia de orientação humanista-experiencial.

Orientada para a Unidade de Estudo e Tratamento da Dor por dor localizada à região cefálica, intensa, abrangendo o território compatível com os dois ramos inferiores do trigémio esquerdo, com componente nociceptiva somática associada. Tem conseguido controlo da dor/estabilização da dor com medicação opioide regular (fentanilo transdérmico 75 mcg/hora).

Nas últimas oito semanas tem tido episódios súbitos de dor, despertada sempre que come, embora surja raramente fora deste contexto alimentar; caracteriza-a como muito intensa, com elevado impacto na qualidade de vida, chegando a condicionar inapetência alimentar. Foi medicada com fentanilo de ação rápida como medicação de resgate, face ao diagnóstico de dor irruptiva incidental; teve resposta que considera adequada, sem efeitos laterais que sejam considerados relevantes.

Entretanto, procura a Unidade referindo que, em contexto de descompensação psicopatológica, aumentou o uso da medicação de resgate,

por sentir benefício na sua capacidade para atividades de vida diária e atividades de vida diária instrumental.

CONCEITO

Da análise da definição de dor enquanto «experiência multidimensional desagradável, envolvendo não só um componente sensorial mas, também, um componente emocional e que se associa a uma lesão tecidual concreta ou potencial, ou é descrita em função dessa lesão» (Programa Nacional de Controlo da Dor, citado por Merskey e Bogduk), ressalta que é uma experiência única, subjetiva e individual, modificada pelo conhecimento prévio de um dano que pode ser existente ou presumido¹.

A dor, e especialmente a dor oncológica, não é uma experiência puramente nociceptiva ou física, mas envolve aspetos complexos do funcionamento humano, incluindo personalidade, afeto, cognição, comportamento e relações sociais. A interação dos aspetos cognitivos, emocionais, socioambientais e nociceptivos da dor (Fig. 1) ilustra a natureza multidimensional da dor na doença oncológica e sugere um modelo para intervenção multidisciplinar².

A abordagem da dor inicia-se com uma avaliação cuidadosa, que inclui as suas características, a determinação dos seus mecanismos, a identificação de fatores que interferem na sua

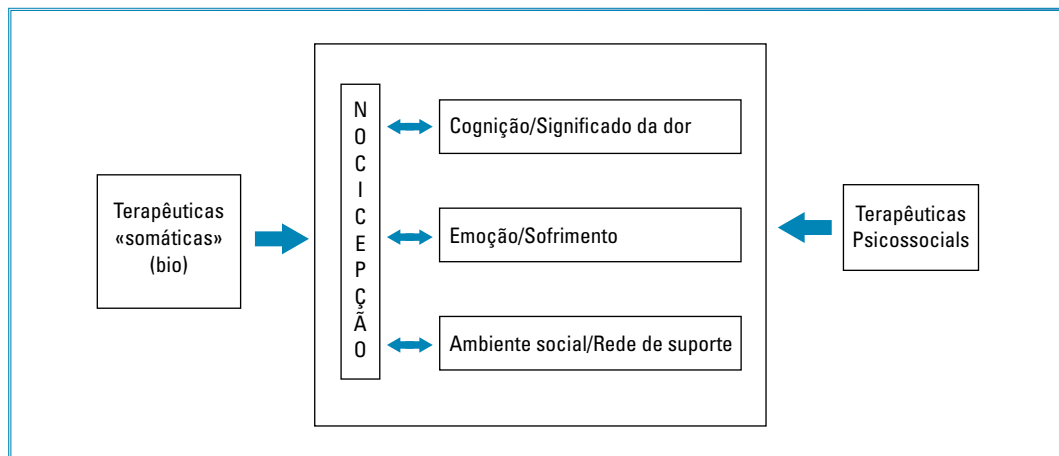


Figura 1. A natureza multidimensional da dor na doença oncológica (adaptado de Breitbart²).

modulação, a clarificação dos objetivos pessoais a alcançar no seu tratamento (*personalized pain goal*) e a realização de reavaliações regulares ao longo do tempo¹.

Na avaliação, há um aspeto muito importante que consiste na compreensão da via da expressão da dor. A lesão tecidual ocasiona dor que é transmitida através das vias aferentes até ao córtex sensorial, onde é percebida e, de seguida, expressa pelo doente. Há vários moduladores que interferem na sua expressão como a sintomatologia depressiva e ansiosa, a existência de sofrimento emocional, a existência de compromisso cognitivo e a utilização dos fármacos analgésicos. Assim se compreende que não há uma relação linear entre a lesão tecidual ou a progressão do tumor e a dor que o doente refere. Podemos encontrar doentes com uma dor muito menos intensa do que seria de esperar, considerando o resultado dos exames de imagem, ou doentes com expressão de dor intensa nos quais o sofrimento emocional causado, por exemplo, pelo receio de progressão, pode ter um contributo muito mais relevante do que a massa tumoral em si¹.

Os fatores psicológicos são centrais na experiência da dor e no seu tratamento, de acordo

com o modelo biopsicossocial, que engloba fatores sensoriais, cognitivos, emocionais, comportamentais e ambientais que interagem para determinar como a dor é experimentada, expressa e gerida. A dor não-controlada pode gerar ansiedade, sentimentos de desamparo e desesperança e é um fator de risco para depressão e suicídio¹.

Portenoy, et al.³, concluíram no seu estudo que a intensidade da dor irruptiva e a frequência dos episódios influenciavam a percepção do paciente da sua dor basal, anteriormente controlada. Os pacientes com dor irruptiva apresentavam maior ansiedade e maiores limitações físicas e sociais, o que a transforma num fenómeno prevalente e heterogêneo⁴.

A perspetiva dos outros elementos para além da equipa médica e de enfermagem, como o psicólogo/psiquiatra, o assistente social e o conselheiro espiritual, é fundamental porque permite prevenir, detetar e lidar com fatores de risco para a dor oncológica de difícil controlo e com o sofrimento. O silêncio e o sofrimento não-revelado podem exacerbar a expressão da dor e aumentar os níveis de ansiedade, podendo levar ao uso inadequado de opioides e de benzodiazepinas, com a possibilidade de comprometer as capacidades cognitivas e precipitar quadros

confusionais. A intervenção multidisciplinar ajuda o doente e, muitas vezes, também a família, a compreender o que se passa, possibilitando a expressão das emoções, o que leva à redução dos sintomas e ajuda a clarificar e diferenciar as experiências de dor e de sofrimento¹.

RISCO DE USO INADEQUADO DE OPIOIDES

Há alguns anos atrás, o diagnóstico de cancro implicava em muitos casos orientar o doente para tratamento sintomático/cuidados paliativos, dada a inexistência de opções com *index* terapêutico adequado. Neste contexto, o tratamento com opioides era considerado uma abordagem importante, não existindo a preocupação com a possibilidade de abuso. No entanto, com as taxas crescentes de sobrevivência e expectativa de vida prolongada na maioria dos tipos de cancro, esta questão já não é tão improvável, mas provavelmente ainda é subestimada^{5,6}.

As diferenças entre o uso legítimo de opioides e os padrões de uso não-médico podem ser subtis, pelo que os estudos se têm esforçado por esclarecer conceitos-chave, como adição, abuso ou uso indevido, tolerância e dependência física.

Propõem-se as seguintes definições^{1,13}:

- Dependência física: ocorrência de uma síndrome de abstinência após a cessação ou redução abrupta de uma substância, ou administração de um seu antagonista;
- Tolerância: necessidade de aumento da dose da substância para manter o mesmo efeito, através de um mecanismo farmacológico ou de condicionamento psicológico;
- Abuso de substância: utilização de uma substância, não respeitando as normas socioculturais e de saúde física e mental (por exemplo, consumo de drogas ilícitas ou uso de substâncias prescritas sem orientação clínica);
- Adição: corresponde a comportamento disfuncional associado ao uso com risco de uma substância (por exemplo, perda de controlo, uso compulsivo e exponencial, continuação do consumo apesar da perceção de dano);

- Pseudoadição: *distress* e comportamento de procura de opioides secundário a controlo inadequado da dor;
- Comportamento aberrante na população com patologia orgânica: qualquer comportamento duvidoso, não-normativo, no contexto de utilização de substâncias que é sugestivo de abuso, classificado em *continuum* de ligeiro-grave (por exemplo, falsificação de receituário, extravio frequente de receitas, escalada contínua de dose, obtenção da substância em meios ilegais, injeção das formulações orais, consumo simultâneo de substâncias ilícitas).

O uso inadequado de opioides existe ao longo de um amplo *continuum*. Na maior parte dos casos, o uso indevido de opioides manifesta-se através de comportamentos inadequados relativamente leves, como não tomar os medicamentos de acordo com a prescrição (não tomar nos dias bons e duplicar a dose nos dias maus), *coping* químico (tomar opioides para aliviar a ansiedade ou ajudar a melhorar o humor), abuso (uso recreativo), adição, e distração. A maioria dos doentes oncológicos com prescrição de opioides para controlo da dor não se torna dependente deles².

Os fatores de risco para o uso inadequado de opioides parecem ser os mesmos para os doentes oncológicos e não-oncológicos, tais como: consumo de álcool, consumo de cocaína, abuso de substâncias (outras), história familiar de abuso de substâncias, prescrição atual de opioides, doença mental, jogo patológico, problemas legais, experiência traumática e idade jovem^{8,9}. O tratamento crónico com opioides pode representar um forte fator de risco para o desenvolvimento de comportamentos de abuso/uso indevido de opioides, particularmente os *rapid-onset opioids*¹⁰.

Não quer isto dizer que a prescrição deva ser restritiva ou adiada pelos receios associados ao mau uso; como para qualquer estratégia farmacológica, devemos socorrer-nos dos instrumentos disponíveis para avaliar o balanço risco/benefício associado à sua prescrição.

De acordo com uma revisão sistemática recente, o *Pain Medication Questionnaire* (PMQ) e o *Screening and Opioid Assessment for Patients with Pain* (SOAPP) mostraram a melhor evidência na previsão do uso indevido de opioides prescritos, e o *Current Opioid Misuse Measure* (COMM) teve o melhor desempenho na triagem de uso indevido atual em doentes não oncológicos¹¹. Tendo em conta que os doentes com dor oncológica são globalmente comparáveis com os indivíduos com dor não-oncológica, em termos de fatores de risco para o uso inadequado de opioides, podemos assumir que estes instrumentos também podem ser aplicados no contexto da oncologia.

A literatura recomenda que os doentes oncológicos em tratamento com opioides necessitam de avaliação clínica regular para maximizar o tratamento adequado e minimizar o uso indevido, que deve incluir contratos terapêuticos, doseamento de drogas na urina e avaliações periódicas da dor^{5,12}.

O uso de opioides como a única modalidade de tratamento na dor crónica oncológica não é recomendado como estratégia base. A mesma afirmação se aplica à dor irruptiva, em que é necessária uma abordagem multidisciplinar, integrando estratégias de tratamento farmacológico, psicológico e psicoterapêutico, e de educação, para além das estratégias de identificação etiológica e fatores desencadeantes, identificação essa que poderá permitir um tratamento dirigido.

As abordagens educativas preconizam que as informações e os recursos sejam incorporados na comunicação entre profissionais de saúde e doente/família, no sentido de capacitar o doente (e os cuidadores familiares) para planear e gerir com confiança a sua dor em parceria com a equipa de saúde. O objetivo é ensinar o doente a compreender e a comunicar as suas queixas e as necessidades de medicação, bem como promover a autoeficácia e a confiança na sua capacidade para lidar com a situação. Informar o doente e a família sobre as reações emocionais que são normais, que o alívio da dor é importante medicamente e que não há

qualquer benefício em não a tratar; fornecer informação sobre os efeitos colaterais dos tratamentos farmacológicos e dar informações sobre como gerir estes sintomas para evitar má adesão ao tratamento; providenciar suporte emocional, ajudando-os a perceber que as suas queixas dolorosas vão ser consideradas; garantir que os profissionais irão trabalhar em conjunto com o doente/família; descrever o plano de tratamento e os resultados esperados; assegurar disponibilidade; informar o doente/família de que há sempre algo que pode ser feito, bem como disponibilizar informação sobre outros sintomas nocivos devem ser práticas comuns¹.

O reconhecimento da importância dos fatores psicológicos na experiência de dor, sobretudo dos fatores cognitivos, levou ao desenvolvimento de abordagens cognitivo-comportamentais. Aquilo que a pessoa pensa, as suas suposições e expectativas afetam a experiência de dor e as suas respostas emocionais e comportamentais. Estudos sobre as estratégias para lidar com a dor verificaram que a catastrofização (fixar-se sobre o pior resultado possível de uma situação e hipervalorizar a probabilidade de que ele irá recorrer) está associada a aumento da dor e da ansiedade. Existe evidência de que as abordagens cognitivo-comportamentais com foco na catastrofização e na autoeficácia conduzem a uma melhoria na gestão da dor.

As terapias cognitivo-comportamentais incluem um leque de intervenções que têm como finalidade ensinar os doentes a responder à dor através de uma mudança a nível dos pensamentos e/ou comportamentos. O treino cognitivo foca-se na reformulação de pensamentos desajustados, sobretudo de catastrofização (por exemplo, «Só vai piorar», «Não suporto isto», «Já não aguento mais»), e na procura de pensamentos alternativos e mais adaptativos (por exemplo, «Vou conseguir»). Procura ensinar os doentes a usar alternativas, como envolvimento em atividades distrativas e estimulantes, utilização adequada da medicação e realização de exercício físico. Desta forma, são ajudados a identificarem os fatores de alívio e de agravamento.

As abordagens comportamentais, como o treino de relaxamento e o relaxamento imagético, para além de terem benefícios psicológicos, adicionam entradas sensoriais para o cérebro que podem modificar os pensamentos e as respostas emocionais. Já o ioga e a meditação afastam o foco do pensamento na dor¹.

BIBLIOGRAFIA

1. Albuquerque E, Cabral A. Psico-Oncologia Temas Fundamentais. 2015;26:283-92.
2. Breitbart W, Park J, Katz A. Pain. *Psycho-Oncology*. 2010;30:215-28.
3. Portenoy RK, Payne D, Jacobsen P. Breakthrough pain: characteristics and impact in patients with cancer pain. *Pain* 1999;81(1-2):129-34.
4. Simões A. Irruptive pain in advanced cancer. *Rev Dor. São Paulo*, 2011;12(2):166-71.
5. Carmichael AN, Morgan L, Del Fabbro E. Identifying and assessing the risk of opioid abuse in patients with cancer: an integrative review. *Subst Abuse Rehabil*. 2016;7:71-9.
6. Bennett M, Paice JA, Wallace M. Pain and Opioids in Cancer Care: Benefits, Risks, and Alternatives. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2017;37:705-13.
7. Pergolizzi JV Jr, LeQuang JA, Berger GK, Raffa RB. The Basic Pharmacology of Opioids Informs the Opioid Discourse about Misuse and Abuse: A Review. *Pain Ther*. 2017;6(1):1-16.
8. Peck KR, Ehrentauf JH, Angheliescu DL. Risk factors for opioid misuse in adolescents and young adults with focus on oncology setting. *J Opioid Manag*. 2016;12(3):205-16.
9. Hah JM, Sturgeon JA, Zocca J, Sharitzadeh Y, Mackey SC. Factors associated with prescription opioid misuse in a cross-sectional cohort of patients with chronic non-cancer pain. *J Pain Res*. 2017;10:979-87.
10. Granata R, Bossi P, Bertulli R, Saita L. Rapid-onset opioids for the treatment of breakthrough cancer pain: two cases of drug abuse. *Pain Med*. 2014;15(5):758-61.
11. Lawrence R, Mogford D, Colvin L. Systematic review to determine which validated measurement tools can be used to assess risk of problematic analgesic use in patients with chronic pain. *Br J Anaesth*. 2017;119(6):1092-109.
12. Rauenzahn S, Sima A, Cassel B, Noreika D, Gomez TH, Ryan L, et al. Urine drug screen findings among ambulatory oncology patients in a supportive care clinic. *Support Care Cancer*. 2017;25(6):1859-64.
13. Compton P, Chang Yu-Ping. Substance Abuse and Addiction Implications for pain management in patients with cancer. *Clin J Oncol Nurs*. 2017;21(2):203-9.

