

Dor óssea metastática

Introdução

A dor óssea é um dos tipos de dor mais comuns em doentes com cancro. Cerca de 60 a 84% dos doentes com cancro avançado têm vários graus de dor óssea. As metástases ósseas desenvolvem-se em até 70% dos doentes com cancro da próstata e com cancro da mama e em até 30% dos doentes com cancros do pulmão, da bexiga e da tireóide [1].

As complicações principais associadas ao envolvimento ósseo são a dor, compressão medular e fracturas patológicas. Todas estas complicações influenciam muito a qualidade de vida dos doentes, interferindo na mobilidade e no sono. A dimensão do problema é grande porque os cancros da próstata, da mama e do pulmão constituem cerca de 45% de todos os cancros [1].

Radiograficamente as metástases classificam-se em osteolíticas, quando a destruição surge pela acção dos osteoclastos, como no cancro da mama, ou osteoblásticas, caracterizadas por esclerose, predominantes no cancro da próstata. Mas é comum em muitas lesões haver um padrão misto com reabsorção e formação óssea em simultâneo.

As metástases ósseas localizam-se mais frequentemente nas vértebras (69%), seguidas dos ossos pélvicos (41%) dos ossos longos, mais frequentemente o fémur proximal (25%), e do crânio (14%). Menos frequentemente ocorrem nas costelas, esterno, e úmero proximal [2]. A disseminação ocorre, mais frequentemente, pela corrente sanguínea e menos vezes pela infiltração dos tecidos vizinhos ou pelo sistema linfático ou pelo líquido cefalorraquidiano (estes últimos mais frequentes nas crianças).

Fisiopatologia da dor óssea

Os mecanismos da dor óssea resultante das metástases ósseas é complexo e envolve interações entre células tumorais, células ósseas, células inflamatórias activadas e neurónios

que inervam os ossos. A incidência e a intensidade da dor óssea não são sempre proporcionais ao número e ao tamanho das metástases ósseas. Cerca de 25% dos doentes com metástases ósseas não sente dor [2].

Todos os compartimentos ósseos são inervados por fibras nervosas sensoriais, mas de modo desigual. Por cada 100 fibras nervosas no perióstio há 2 fibras nervosas na medula óssea e 0,1 no osso mineralizado [2].

Os processos que ocorrem no local das metástases ósseas resultam da interacção entre as células tumorais que atacam os ossos, os osteoclastos, os osteoblastos e as células inflamatórias [2]. No osso saudável a remodelação óssea depende do equilíbrio entre a actividade dos osteoblastos formativa do osso e a actividade absorptiva dos osteoclastos. Este equilíbrio é perturbado na transformação neoplásica do osso. A nível radiológico e histopatológico, as metástases ósseas podem classificar-se como osteolíticas, osteoblásticas e mistas, como já referido. O risco de fractura ocorre com todos os tipos de metástase, mas é maior nas osteolíticas do que nas osteoblásticas.

A invasão do osso pelas células tumorais inicia o crescimento patológico e a formação de uma rede de fibras nervosas com uma morfologia, organização e densidade únicas e com uma densidade que excede em até 10 a 70 vezes a do osso normal [2]. Essas fibras nervosas patológicas são formadas no perióstio, no tecido ósseo mineralizado e na medula óssea como resultado da actividade de mediadores produzidos e libertados pelas células tumorais. O factor de crescimento nervoso (NGF) tem um papel principal na criação de tais redes patológicas.

O NGF é sintetizado normalmente nos eosinófilos, mastócitos, queratinócitos e células de Schwann, mas em condições patológicas é produzido por células tumorais, inflamatórias e do sistema imunológico [2].

No osso normal as fibras nervosas sensoriais e simpáticas estão separadas, mas o crescimento induzido das fibras sensoriais e simpáticas leva à reorganização e à formação de conexões entre esses dois tipos de fibras. Daqui resulta que os estímulos dolorosos podem também ser causados pela activação de fibras simpáticas [2].

Tratamento

O tratamento da dor óssea deve ter sempre em consideração o uso de analgésicos. Além disso, o tratamento antineoplásico, a radioterapia externa, os radioisótopos e a cirurgia podem desempenhar um papel importante no tratamento da dor óssea.

Analgésicos (ver também Dor neste blog)

A dor em repouso provocada pelas metástases ósseas geralmente não é difícil de tratar, mas o seu componente incidental, isto é, a dor em movimento, por exemplo nos ossos que suportam o peso, pode ser um problema. O tratamento farmacológico deste tipo de dor poderia necessitar de doses que produziram efeitos indesejáveis excessivos em repouso, pelo que é frequentemente necessário usar meios não farmacológicos como a radioterapia ou mesmo a cirurgia. No entanto, deve otimizar-se o regime terapêutico. Os AINE podem ser tentados neste tipo de dor. As doses dos opióides devem aumentar-se até aparecer um efeito benéfico ou efeitos indesejáveis não tratáveis; embora esta prática possa melhorar estas dores raramente as controla completamente. A abordagem mais usada é a de doses suplementares quando necessário. Se a dor for previsível, a dose suplementar deve ser administrada 30 a 60 minutos antes do episódio precipitante. É preferível usar um opióide de semi-vida curta, mesmo nos doentes que fazem outro tipo de opióide.

Bifosfonatos

Os bifosfonatos ligam-se à matriz óssea e inibem a função e a viabilidade dos osteoclastos, diminuindo a reabsorção óssea. Dos bifosfonatos em uso clínico o ácido zoledrónico é o mais potente e há provas da sua eficácia na redução do risco de eventos relacionados com o esqueleto (ERE) como fracturas patológicas, compressão medular, radioterapia ou cirurgia para o osso, com ou sem hipercalemia [3], em vários tipos de tumor. No caso do cancro da mama o pamidronato pode também ser considerado. Além da redução dos ERE o ácido zoledrónico pode reduzir a intensidade da dor e o uso de analgésicos. Mas as provas da eficácia dos bifosfonatos no controlo da dor no curto prazo são fracas [4]. A dose habitual do ácido zoledrónico é de 4 mg EV, cada 3 a 4 semanas e o pamidronato é de 90 mg EV, cada 4 semanas [5].

Os bifosfonatos podem ser considerados como parte do tratamento dos doentes com metástases ósseas nos doentes com bom prognóstico, especialmente quando a dor não é localizada ou a radioterapia não está acessível [4]. São necessárias medidas dentárias preventivas antes de se iniciar o tratamento com bifosfonatos.

O pamidronato e o ácido zoledrónico podem causar nefrotoxicidade, como necrose tubular aguda e glomeruloesclerose segmentar e focal colapsante, cujo risco aumenta com a velocidade de infusão e com doses maiores. Deve-se monitorizar a creatinina sérica e ajustar a dose à função renal. Pode ocorrer dor musculoesquelética intensa. (Para mais detalhes sobre os efeitos indesejados dos bifosfonatos, ver Bifosfonatos, a publicar em breve neste blog).

Denosumab

O denosumab é um anticorpo monoclonal humano usado para a prevenção de ERE. É um inibidor do activador de receptores do factor nuclear kapa-B ligante (RANKL). A inibição do RANKL reduz a formação, função e sobrevivência dos osteoclastos, que resulta na diminuição da reabsorção óssea e prevenção de ERE [6].

Os estudos realizados mostraram que na dose de 120 mg por via subcutânea de 4 em 4 semanas se associa a um atraso na progressão de ausência de dor ou dor ligeira para dor moderada a intensa, diminui a interferência da dor em vários aspectos da vida do doente. O denosumab reduz também a necessidade de usar opióides para dor moderada a intensa. Mostrou ser mais eficaz do que o ácido zoledrónico na dose de 4 mg de 4 em 4 semanas [3]. O efeito principal, tanto do denosumab como dos bifosfonatos, é no atraso do início da dor e não como analgésicos [4].

O denosumab está indicado como alternativa aos bifosfonatos para o tratamento da doença óssea metastática associada aos tumores sólidos e ao mieloma múltiplo [4]. São necessárias medidas de prevenção dentária antes do início do tratamento com denosumab.

Uma complicação potencialmente grave, tanto dos bifosfonatos como do denosumab é a osteonecrose da mandíbula [6]. Os factores de risco são a exposição prolongada a estes agentes, cirurgia dentoalveolar, doença inflamatória dentária pré-existente e o uso concomitante de agentes antiangiogénicos e possivelmente corticosteróides [6]. Por isso, deve avaliar-se o estado da boca e realizarem-se os procedimentos necessários antes de se iniciar o tratamento com estes agentes. Outra complicação possível destes agentes é a hipocalcemia, pelo que se deve monitorizar o nível de cálcio periodicamente e deve ser considerada a suplementação com cálcio e vitamina D [6]. Têm sido documentadas fracturas femorais atípicas em doentes tratados com estes agentes. As fracturas podem ser precedidas por vários meses por dor na coxa ou inguinal e a fractura pode ocorrer com traumatismo ligeiro ou sem traumatismo. São raras com incidências de 3,2 a 50 por 100 000 pessoas / ano. Quando identificadas, a terapêutica deve ser interrompida e os doentes referenciados para ortopedia [6].

Reacções específicas do denosumab incluem fracturas vertebrais após a sua suspensão por aumento do metabolismo do osso que pode levar a uma diminuição da densidade mineral óssea.

Deve ser considerado um período de tratamento com um bifosfonato, pelo menos uma dose IV, quando se interrompe o tratamento com denosumab [6]. Pode ocorrer também hipercalcemia. Há um risco teórico de complicações infecciosas, mas na prática não se têm verificado. Há raras reacções de hipersensibilidade, foram descritas reacções cutâneas e angioedema.

Radioterapia externa

A radioterapia é muito eficaz no tratamento da dor óssea metastática e da compressão medular. Muitos estudos mostram que há um alívio da dor em 60 a 80% dos doentes, com respostas completas em até 30%, isto é, sem dor ou sem necessidade de aumento dos analgésicos [4]. A radioterapia reduz o número de células tumorais, mas a resposta rápida que se verifica em alguns doentes relaciona-se provavelmente com a presença de células inflamatórias altamente radiosensíveis [7].

As doses estudadas mostraram que não há vantagem em usar-se doses superiores a 8 Gy numa dose só para o alívio da dor [4]. Embora a necessidade de voltar a tratar os doentes após doses únicas seja maior do que com outros esquemas, o regime de 8 Gy deve ser considerado o regime de eleição. Este regime é também mais custo-efectivo, mesmo quando a re-irradiação é incluída.

A compressão medular é uma emergência oncológica e quando há défices neurológicos a probabilidade de os reverter é baixa, sobretudo quando se trata de paraplegia (Ver também urgências em cuidados paliativos). A dor precede a compressão medular em 95% dos casos por dias a vários meses e pode ser local, radicular ou ambas, pelo que é possível geralmente fazer o diagnóstico antes que se estabeleçam os défices neurológicos. Para isso é necessário confirmar o diagnóstico por ressonância magnética e iniciar o tratamento rapidamente. Um primeiro passo importante é a administração imediata de corticosteróides, em geral dexametasona. A dose mais usada é a de 16 mg IV por dia, mas já se usaram doses diferentes, mais altas e mais baixas. A

radioterapia tem também um papel fundamental, proporcionando alívio da dor em 50 a 58% dos doentes [4]. Aqui também uma dose única de 8 Gy parece ser tão eficaz como esquemas mais fracionados, embora em doentes com melhor prognóstico, como uma expectativa de vida previsivelmente mais longa, se possam usar regimes mais longos.

Radiofármacos

A radioterapia externa pode não ser eficaz nos doentes com dores ósseas generalizada. A administração sistémica de radiofármacos, como o estrôncio-89, samário-153 ou o renium-223, pode fazer-se em doentes com dor óssea difusa causada por metástases osteoblásticas ou mistas que não possam ser tratadas eficazmente com radioterapia externa. O alívio da dor inicia-se dentro de 1 a 4 semanas após o início do tratamento. A maioria dos estudos foram realizados em homens com cancro da próstata. Os efeitos tóxicos mais frequentes são a toxicidade da medula óssea com possível leucopenia e trombocitopenia e a disfunção renal. O tratamento com rádio-223 em doentes com cancro da próstata resistente à castração reduz os ERE, diminui a dor e melhora a qualidade de vida e a sobrevivência. No entanto, a OMS não produz recomendação a favor nem contra os radiofármacos, sobretudo devido ao seu custo e porque as provas provêm apenas de estudos no cancro da próstata [2].

Cirurgia

As fracturas patológicas são uma ocorrência com um impacto muito grande na qualidade de vida dos doentes pela dor e incapacidade que causam. A cirurgia ortopédica apropriada e no tempo certo tem muito a oferecer aos doentes com metástases ósseas, no contexto de uma abordagem multidisciplinar. A cirurgia ortopédica pode oferecer um melhor alívio da dor do que o tratamento conservador. O alívio da dor pós-operatória pode ser melhor nos doentes submetidos a fixação profilática das metástases do que nos tratados após fracturas patológicas e pode ser melhorado com o uso de metilmetacrilato a suplementar a fixação de metástases femorais.[8]. Portanto,

prever o risco de fractura seria importante para se intervir profilacticamente. De facto, existem vários sistemas para calcular o risco de fracturas, mas não são muito fiáveis. Além disso, há muitas variáveis que podem influenciar esse risco e que não são consideradas como o peso, a doença primária, tratamentos prévios, sobrevivência esperada, entre outros. A decisão de operar ou não pode ser particularmente difícil quando a cirurgia é profiláctica, mais difícil do que quando já há fractura patológica. Como regra geral o tempo de recuperação da cirurgia não deve exceder a expectativa de vida, mas mesmo assim a decisão pode ser difícil, porque a sobrevivência pode ser difícil de determinar. A decisão de oferecer cirurgia ortopédica a doentes com doença metastática óssea é, assim, difícil e necessita da consideração da sobrevivência esperada, o estado geral do doente, a capacidade de reconstruir o osso em questão, se o osso é de suporte do peso e o efeito da metástase na função física [8].

Nas metástases da coluna a cirurgia está indicada em doentes com instabilidade da coluna, com um primário desconhecido necessitando de estudo histológico, na recorrência após radioterapia e em locais isolados de compressão, particularmente no contexto de oligometástases em doentes com um bom estado de *performance* com um primário bem controlado [4].

Referências

1. International Atomic Energy Agency. Criteria for palliation of bone metastases – clinical applications.2007.
2. Zajaczkowska R, Kocot-Kępska M, Leppert W, Wordliczek J. Bone pain in cancer patients: mechanisms and current treatment. Int. J. Mol. Sci. 2019; 20:6047.
3. Patrick DL, Cleeland CS, von Moos R, Fallowfield L, Wei R, Öhrling K, Qian Y. Pain outcomes in patients with bone metastases from advanced cancer: assessment and management with bone-targeting agents. Support Care Cancer 2015;23:1157–1168.

4. Fallon M, Giusti R, Aielli F, Hoskin P, Rolke R, Sharma M, Ripamonti CI. Management of cancer pain in adult patients: ESMO - clinical practice guidelines. *Annals Oncol* 2018; 29 (S 4): iv166–iv191.
5. Zhao X, Hu X. Dosing of zoledronic acid with its anti-tumor effects in breast cancer. *J Bone Oncol* 2015;4:98-101.
6. Desautels DN, Harlos CH, Jerzak KJ. Role of bone-modifying agents in advanced cancer. *Ann Palliat Med* 2020;9:1314-1323.
7. Vakaet LAML, Boterberg T. Pain control by ionizing radiation of bone metastasis. *Int J Dev Biol* 2004;48:599-606.
8. Malviya A, Gerrand C. Evidence for orthopaedic surgery in the treatment of metastatic bone disease of the extremities: A review article. *Palliat Med* 2011;26:788-796.