

Síndromes de dor neoplásica

Introdução

A dor nos doentes com cancro é causada em mais de 2/3 dos casos pelo envolvimento directo do tumor e surge principalmente associada a metástases ósseas, compressão ou infiltração de nervos e envolvimento de vísceras ocas. Em até 25% dos doentes a dor pode ser causada pelo tratamento, ocorrendo como resultado da cirurgia, quimioterapia ou radioterapia, ou pode estar relacionada com procedimentos dolorosos, diagnósticos ou outros. Em menos de 10% dos casos a dor pode ainda não ter relação com o cancro ou o tratamento.

A dor pode ter um componente orgânico e um componente psicológico. Embora a prevalência precisa desses componentes seja desconhecida, há um consenso geral de que a maioria das síndromes de dor oncológica tem um componente orgânico importante. Sem querer minimizar a influência dos factores psicológicos na dor, é desejável identificar a lesão orgânica subjacente à dor. Assim a dor tem sido classificada em nociceptiva, neuropática, etc. (ver Avaliação da dor, neste blog).

Em muitos casos a causa da dor é evidente. No entanto, com frequência as características da dor, nomeadamente a sua localização, não revelam a sua causa. Estão descritas várias síndromes que importa conhecer, para facilitar a identificação da etiologia da dor, a extensão da doença, os exames necessários ao esclarecimento da situação e a terapêutica a escolher. A identificação de síndromes de dor oncológica pode sugerir o diagnóstico diferencial do componente orgânico da dor, fornecer pistas para a sua avaliação e permitir estimar mais precisamente o prognóstico.

As síndromes podem ser agudas ou crónicas. No entanto, as dores agudas não foram caracterizadas sistematicamente. Nos doentes, as dores agudas resultam na sua maioria de intervenções terapêuticas e de diagnóstico (quadro 1).

Quadro 1. Síndromes de dor aguda

Síndromes nociceptivos

- Por envolvimento tumoral
 - Dano de ossos e articulações
 - fractura patológica
 - dor incidental relacionada com o movimento dos ossos danificados.
 - Dano de vísceras
 - obstrução intestinal aguda
 - obstrução do tracto biliar
 - obstrução de ureter
 - distensão, compressão ou torção aguda de cápsula de órgão ou de tecido conjuntivo relacionado
- Relacionado com a terapêutica
 - Dor aguda pós-operatória (incisional)
 - Síndromes pós-radioterapia
 - estomatite
 - enterite
 - proctite
 - Síndromes pós-quimioterapia
 - síndrome meníngeo agudo associado a MTX intratecal
 - dor no local do tumor após administração de vinorelbina
 - mucosite oral
 - mialgias e caimbras
 - associados a embolização tumoral
 - extravasão com dano de tecidos moles
 - pleurodese química
 - injeções múltiplas
 - Relacionada com manobras de diagnóstico
 - Dor incidental associada com o posicionamento
 - venipunctura
 - biopsia
 - aspirado medular.

Síndromes neuropáticas

- Por envolvimento tumoral
 - dores lancinantes paroxísticas ou de curta duração
 - radiculopatia aguda associada a colapso de vértebra
- Relacionada com a terapêutica
 - dor pós-operatória relacionada com dano agudo de nervo
 - sinal de Lhermitte seguindo irradiação espinal
 - Dor intensa e transitória no períneo nos doentes que recebem doses altas de dexametasona (100 mg) EV

Outros

- cefaleias (relacionadas com o tumor, a terapêutica ou outro)
 - dor abdominal aguda associada a obstipação (por tumor, terapêutica ou outro)
 - herpes zoster agudo.
-

Síndromes nociceptivas relacionadas com envolvimento tumoral directo

Dor devida a envolvimento ósseo directo

As metástases ósseas são a causa mais frequente de dor relacionada com o cancro. A distribuição da metastização é semelhante na maioria dos tumores sólidos. São habitualmente múltiplas, apenas aparecendo isoladas em 10% dos casos. Geralmente, a coluna, a bacia e as costelas são mais precocemente atingidas do que o crânio, os fémures, os úmeros, as omoplatas e o esterno. As metástases distais ao joelho ou ao cotovelo são raras, sendo na maioria das vezes produzidas pelo cancro do pulmão e, em alguns casos, pelo cancro da mama. A maioria das lesões ósseas são assintomáticas. A dor pode resultar da activação dos receptores nociceptivos locais, da compressão de nervos adjacentes, de estruturas vasculares ou de tecidos moles. A dor nos ossos que suportam o peso e a dor em actividade sugere alterações ósseas estruturais. Uma dor crescente num osso que suporte o peso sugere fractura iminente, ainda que não haja evidência radiográfica de progressão. A dor óssea geralmente corresponde ao local da lesão, mas pode ser referida à distância, como por exemplo a dor na anca referida ao joelho. No entanto, é reproduzida pela estimulação directa sobre o osso envolvido. Foram identificados muitos síndromes relacionados com a infiltração óssea.

▪ Síndromes nociceptivas relacionados com envolvimento tumoral directo

- Metástases da base do crânio: o padrão da dor sugere a localização da lesão, o que pode ser confirmado por TAC ou RNM (esta é melhor para a avaliação dos tecidos moles adjacentes).
- *Síndrome orbital* - a dor frontal, periorbital ou retro-orbital pode ser causada por lesões orbitárias; é por vezes acompanhada de proptose ou diplopia.

- *Síndrome para-selar* - semelhante ao anterior, embora a proptose seja menos provável.
- *Síndrome esfenoidal* - o envolvimento dos seios esfenoidais (ou etmoidais) resulta em dor bifrontal, bitemporal ou retro-orbitária, podendo associar-se a sensação de cabeça "cheia", obstrução nasal ou diplopia.
- *Síndrome da fossa craniana média* - as lesões da fossa média provocam dor facial, constante ou simulando nevralgia do trigêmeo.
- *Síndrome do clivus* - a invasão do clivus dá dor no vértex que piora com a flexão da cabeça. A disfunção dos nervos cranianos inferiores (VI-XII) começa geralmente unilateralmente, progredindo para disfunção bilateral.
- *Síndrome do forâmen jugular* - os tumores junto ao forâmen jugular produzem dor occipital que irradia para o vértex ou para o lado ipsilateral do pescoço ou ombro, e associa-se a disfunção dos nervos IX, X e XI. O atingimento também do XII sugere extensão ao canal do hipoglosso. A adição de uma Síndrome de Horner sugere envolvimento simpático extracraniano, mas na vizinhança do forâmen jugular.
- *Síndrome do côndilo occipital* - a destruição do côndilo occipital provoca dor occipital ipsilateral e sensibilidade que aumenta com os movimentos da cabeça e pode ser acompanhada de neuropatia do hipoglosso.
- Síndromes vertebrais: a dor devida a invasão dos corpos vertebrais geralmente precede a compressão das estruturas adjacentes, oferecendo assim uma oportunidade para prevenir défices neurológicos potenciais catastróficos.
- *Síndrome atlanto-axial* - fracturas da primeira ou segunda vértebras podem causar dor intensa na parte superior do pescoço ou occipital que piora com os movimentos do pescoço. A síndrome neurológica produzida por estas lesões pode ser difícil de localizar

porque os sinais e sintomas neurológicos podem começar em qualquer membro e progredir de membro para membro.

- *Síndrome C7-T1* - a dor pode ser referida a região interescapular.

- *Síndrome T12-L1* - pode causar dor uni ou bilateral na crista ilíaca ou nas articulações sacroilíacas.

- *Síndrome sagrada* - dor focal intensa irradiando para as nádegas, períneo ou parte posterior das coxas, muitas vezes precipitada ou agravada por sentar ou deitar e melhorada de pé ou andando.

▪ Dor óssea difusa ou multifocal: as metástases ósseas são, de longe, a causa mais comum de dor generalizada. Uma dor semelhante é produzida, mais raramente, por invasão da medula óssea, o que pode ocorrer sem anormalidades no cintilograma ou no Rx ósseo.

▪ Dor devida a envolvimento visceral: as distinções entre algumas síndromes viscerais e dores somáticas ou neuropáticas são arbitrárias.

- *O cancro do pâncreas* (ou outro cancro abdominal superior envolvendo o plexo celíaco) produz dor epigástrica que pode irradiar para o dorso; raramente, pode produzir apenas dor torácica inferior ou lombar superior.

- *A infiltração tumoral da bexiga* pode produzir dor supra-púbica.

- *O envolvimento do recto e tecidos perirectais* por massas pélvicas profundas pode produzir dor perineal. Quando há evidência de envolvimento do plexo sagrado a dor é geralmente designada neuropática.

- *A infiltração diafragmática* pode dar dor no ombro.

▪ Síndromes neuropáticas relacionadas com envolvimento tumoral directo

- *Nevralgia do glossofaríngeo* - quando associada a síncope e hipotensão pode ocorrer com metástases leptomeníngeas, síndrome do forâmen jugular ou como apresentação de cancro da cabeça e pescoço. Neste último grupo, dor intensa na área do pescoço ou temporal, irradiando para um ouvido e mastóide pode ser o pródromo de um episódio de síncope.

- *Nevralgia do trigémeo* - a nevralgia do trigémeo clássica pode ser a forma de apresentação de tumores da fossa média ou posterior. Dor facial atípica na distribuição dos ramos periféricos do trigémeo, caracterizada por dor constante e ocasionalmente disestesias intensas, associa-se a envolvimento da base do crânio. Nevralgia do trigémeo atípica, associada a dor lancinante breve sem pontos desencadeadores, pode ocorrer como apresentação de meningite linfomatosa.

-

Quadro 2. Síndromes de dor crónica

Síndromes nociceptivos relacionados com envolvimento tumoral directo

- Dor devida a envolvimento ósseo directo
 - Síndromes da base do crânio
 - Síndrome orbital
 - Síndrome para-selar
 - Síndrome do seio esfenoidal
 - Síndrome da fossa craniana média
 - Síndrome do clivus
 - Síndrome do forâmen jugular
 - Síndrome do côndilo occipital
 - Síndromes vertebrais
 - Síndrome atlantoaxial
 - Síndrome C7-T1
 - Síndrome T12-L1
 - Síndrome sagrado
 - Dor óssea difusa ou multifocal
- Dor devida a envolvimento visceral
 - Cancro do pâncreas
 - Infiltração tumoral da bexiga
 - Dor perineal e pélvica
 - Infiltração diafragmática

Síndromes neuropáticas relacionadas com envolvimento tumoral directo

- Mononeuropatias periféricas dolorosas
- Neuralgia do glossofaríngeo
- Neuralgia do trigémeo
- Radiculopatia
- Plexopatia cervical
- Plexopatia braquial
- Plexopatia lombo-sagrada
- Plexopatia sagrada
- Metástases leptomeníngeas
- Compressão medular
- Síndromes de nervos periféricos
- Polineuropatia dolorosa (como efeito remoto da neoplasia)

Síndromes de dor neuropática relacionados com a terapêutica antineoplásica

- Síndromes de dor pós-operatória
 - Síndrome pós-toracotomia
 - Síndrome pós-mastectomia
 - Síndromes pós-amputação
 - Síndrome pós-dissecção radical do pescoço
 - Síndrome pós-nefrectomia
- Síndromes pós-irradiação
 - Fibrose de radiação dos plexos braquial e lombossagrado
 - Mielopatia de radiações
- Síndromes pós-quimioterapia
 - Polineuropatias

Outras síndromes

- Cefaleias
 - Necrose asséptica
 - Pseudo-reumatismo dos esteróides
 - Mucosite oral
 - Outros
-

- *Plexopatia braquial* - o envolvimento do plexo braquial produz geralmente uma combinação de dor no ombro e paraespinal, dor no cotovelo e disestesias na parte medial da mão e 2 dedos. Dor rapidamente crescente, evidência de panplexopatia ou síndrome de Horner, significam a probabilidade de doença epidural, estando indicada a realização de RNM ou mielografia.

- *Plexopatia lombo-sagrada* - a dor devida a plexopatia lombossagrada é determinada pela localização do tumor. As lesões que invadem a parede pélvica lateral provocam dor na região inguinal e anterior da coxa; as lesões mais profundas na verdadeira pélvis provocam dor nas nádegas e parte posterior da coxa e perna.
 - *Metástases leptomenígeas* - menos de metade provocam dor. Pode haver cefaleias, dor nas costas e dor radicular uni ou multifocal.
 - *Compressão medular* - desenvolve-se dor nas costas em mais de 95% dos doentes com uma lesão epidural e é quase sempre o sinal inicial. Quando há dor radicular ela é frequentemente bilateral nas lesões torácicas e unilateral a outros níveis.
 - *Síndrome de nervos periféricos* – lesões para-vertebrais, retroperitoneais ou da parede torácica podem causar mononeuropatias dolorosas. A dor pode ser superficial à lesão ou pode ser referida em qualquer local na distribuição cutânea do nervo.
- Síndromes relacionadas com a terapêutica. O tratamento antineoplásico pode produzir dor crónica como feridas cirúrgicas ou produzidas pela radioterapia que não fecham, ou enterite radiogénica provocando dor visceral persistente. Os corticosteróides podem induzir dor por necrose asséptica da cabeça do fémur ou do úmero, e pseudoreumatismo (mialgias, artralgias e sintomas constitucionais acompanhando a redução de dose dos corticosteróides).
- Síndromes de dor pós-operatória: as melhor descritas relacionadas com o cancro são as que seguem as toracotomias, mastectomias e amputações de membros. Outras existem após a dissecação radical do pescoço, nefrectomia, dissecação inguinal, laparotomia, esternectomia e craniotomia. Na maioria dos casos, caracterizam-se por disestesias contínuas e lancinantes.
- Após *toracotomia* a dor persistente por mais de 8 meses ou a dor que recorre após melhoria inicial é geralmente devida a tumor residual ou recorrente, enquanto após *mastectomia* virtualmente nunca indica recorrência.

- A dor pós-*mastectomia* é uma neuropatia periférica provavelmente relacionada com um neuroma do nervo intercostobraquial (ramo cutâneo de T1-T2); pode desenvolver-se imediatamente após a cirurgia ou 1 ano, ou mais, depois.
- Após *amputação de um membro* podem ocorrer 2 tipos distintos de dor neuropática: dor no coto devida a neuroma, muitas vezes associada a pontos dolorosos na cicatriz; dor fantasma, experimentada como que na estrutura que falta, podendo ocorrer em outros tipos de amputação que não dos membros como da mama e outras. A recorrência de uma dor fantasma deve alertar para a possibilidade de recorrência proximal do tumor.
- A dor após *dissecção radical do pescoço* resulta do dano dos nervos cervicais e do plexo cervical na altura da cirurgia. Os sintomas característicos são a sensação de aperto com disestesias em queimadura na área da perda sensorial. Tipicamente, há também nesta área dor lancinante aguda. Pode haver outro tipo de dor resultando do desequilíbrio músculo-esquelético que ocorre no ombro após a remoção cirúrgica dos músculos do pescoço semelhante à síndrome do ombro caído. Podem ocorrer ainda sintomas da síndrome do desfiladeiro torácico e sinais de compressão do nervo supra-escapular, cujos sinais e sintomas característicos são fraqueza e atrofia selectiva dos músculos supra-espinhosos com ou sem desconforto no ombro; o aumento da dor neste grupo de doentes pode significar recorrência tumoral ou infecção dos tecidos moles, muitas vezes difíceis de distinguir nos tecidos alterados pela cirurgia e radioterapia.

▪ Síndromes pós-irradiação

- A fibrose de radiação dos plexos braquial e lombossagrado pode resultar numa síndrome de dor neuropática. Na *plexopatia braquial*, a fibrose de radiação dá geralmente sinais do plexo superior (ombro e membro proximal), enquanto as neoplasias afectam tipicamente o plexo inferior (membro distal e mão). Nos doentes com plexopatia braquial ou

lombossagrada a descoberta de mioquimia durante a electromiografia sugere dano de radioterapia. A avaliação requer TAC ou RNM; a descoberta de uma massa discreta sugere neoplasia. A fibrose do plexo pode manifestar-se de 6 meses a 20 anos após o tratamento. Um longo período após a irradiação favorece o diagnóstico de fibrose, mas devem ser considerados outros diagnósticos; por exemplo, uma neoplasia induzida pelas radiações.

- *A mielopatia de radiações* é uma entidade rara complicada por dor em menos de 20% dos casos. A dor pode ser focal ou referida num padrão radicular ou não-radicular.

▪ Síndromes pós-quimioterapia

A neurotoxicidade é frequente com vários agentes quimioterápicos e pode envolver muitos locais do sistema nervoso. No entanto, os nervos periféricos sensoriais são os mais comuns resultando em alterações sensoriais e muitas vezes a dor, embora alguns agentes possam causar disfunção motora ou autonómica. Os sintomas podem ocorrer em qualquer altura durante a quimioterapia, mesmo após a sua suspensão. Os sintomas são geralmente simétricos, mas podem ser piores num dos lados. As partes distais dos membros são afectados num padrão “peúga/luva”, sendo os pés geralmente afectados primeiro.

Agentes antineoplásicos associados a dor neuropática:

- Agentes baseados na platina - oxaliplatina, carboplatina e cisplatina.
- Taxanos – paclitaxel e docetaxel.
- Eporilonas, representadas principalmente pela ixabepilona.
- Alcalóides da vinca – vincristina, vimblastina, vinorelbina e vindesina
- Inibidores do proteassoma – bortezomib
- Talidomida

Outras síndromes

- *Cefaleias* – podem ter múltiplas causas. Quando associadas a tumores ou metástases intracranianos são causadas pela compressão ou tracção em estruturas sensíveis à dor. Pode haver ou não hipertensão intracraniana. As cefaleias associadas à hipertensão intracraniana começam insidiosamente, vão progredindo de intensidade, mas raramente são intensas, sendo esta característica de aumento progressivo da dor um dado importante para o diagnóstico. A dor pode ser difusa, hemicraniana ou occipital, pior ao acordar, melhorando ao longo do dia. A dor pode associar-se a vômitos, alterações da consciência e alterações neurológicas dependentes da localização dos tumores.
- *Necrose asséptica* – os corticóides podem provocar necrose asséptica dolorosa da cabeça femoral ou umeral, que deve ser distinguida de metástases.
- *Pseudo-reumatismo dos esteróides* – caracteriza-se por mialgias, artralguas e sintomas constitucionais após a redução da dose dos esteróides. Após a reintrodução dos esteróides os sintomas melhoram.
- *Mucosite oral* – a dor associa-se a ulceração da mucosa oral causada por alguns regimes terapêuticos.

Muitas outras síndromes relacionadas com as doenças neurológicas, com os seus efeitos directos e indirectos, e com o seu tratamento, médico, cirúrgico ou radioterápico, podem ser descritos, mas aqui ficam muitos dos mais importantes e bem caracterizados.

Bibliografia

Dada a sobreposição de informação sobre as síndromes de dor oncológica na literatura, optei por não indicar as referências nos locais de cada informação, mas indicar a bibliografia em que me baseei para escrever este artigo.

- Caraceni A, Portenoy RK, a working group of the IASP Task Force on Cancer Pain. An international survey of cancer pain characteristics and syndromes. *Pain* 1999;82:263-274.
- Cherny N. Cancer pain syndromes. Em: Cherny N, Fallon M, Kaasa S, Portenoy R, Currow DC, eds. *Oxford Textbook of Palliative Care*. Oxford: Oxford University Press, 5ªed. 2015:819-840.
- Farquhar-Smith P. Chemotherapy-induced neuropathic pain. *Curr Opin Support Palliat Care* 2011;5:1-7.
- Martin LA, Hagen NA. Neuropathic Pain in Cancer Patients: Mechanisms, Syndromes, and Clinical Controversies. *J Pain Symptom Manage* 1997;14:99-117.
- Portenoy RK. Cancer Pain: Epidemiology and Syndromes. *Cancer* 1989;63:2298-2307.
- Portenoy RK. Cancer pain: pathophysiology and syndromes. *Lancet* 1992;339:1026-1031.
- Zajączkowska R, Kocot-Kejska M, Leppert W, Wrzosek A, Mika J, Wordliczek J. Mechanisms of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Int J Mol Sci* 2019; 20,1451.