

## **Analgesia espinal no cancro avançado**

### **Introdução**

A escada analgésica da Organização Mundial da Saúde (OMS) demonstrou a sua eficiência em vários estudos, embora a qualidade destes não tenha sido boa [1-3]. Com este método consegue-se o controlo satisfatório da dor oncológica em 80% dos casos ou mais. Há, no entanto, situações de mais difícil controlo em que é necessário utilizar outros métodos. Um desses métodos é a administração de fármacos por via espinal. A administração de fármacos por via espinal pode fazer-se no espaço epidural ou intratecal (subaracnoideu).

O espaço epidural fica fora da dura mater e a analgesia epidural é a que é administrada neste espaço. A administração intratecal faz-se directamente no líquido cefalorraquidiano (LCR) [5]. Os analgésicos administrados por esta via são cerca de 10 vezes mais potentes do que quando administrados no espaço epidural, pelo que as doses e os volumes são muito menores.

O conceito de anestesia espinal é atribuído ao neurologista de Nova York James Leonard Corning que administrou cocaína espinal em 1885. Em 1898 o cirurgião alemão August Karl Gustav Bier iniciou com sucesso o uso de anestesia espinal em cirurgia dos membros inferiores [6]. Há dados que sugerem que a morfina pode ter sido administrada em 1901. A descoberta dos receptores opióides em 1971 e a da sua existência no tecido neural em 1973 abriu o caminho a estudo animais que confirmaram que os opióides intratecais produziam analgesia selectiva com poucos efeitos motores, sensoriais ou autonómicos. Em 1979, Wang, Nauss e Thomas comunicaram o primeiro estudo em humanos demonstrando alívio da dor com a administração intratecal de morfina [6]. Depois disso, vários outros fármacos foram usados por via espinal. Foram também desenvolvidos vários dispositivos para a administração espinal dos fármacos.

## **Indicações para a analgesia espinal**

A analgesia neuroaxial é de considerar para os doentes que têm dor resistente que não responde a outras opções terapêuticas ou na dor que responde à analgesia, mas cujas doses causam efeitos laterais inaceitáveis [4]. A administração espinal liberta os fármacos próximos dos receptores nos cornos dorsais da substância cinzenta espinal, tanto nos terminais nervosos pré-sinápticos (nociceptor aferente periférico) como nos pós-sinápticos (neurónios espinais de segunda ordem). Por esta razão é possível atingir uma eficácia maior com doses menores e, conseqüentemente com menos efeitos indesejados.

A analgesia espinal tem sido usada no tratamento da dor oncológica e na dor não oncológica. A sobrevivência esperada curta não é uma contraindicação, mas é um factor na selecção do dispositivo a usar. Os opióides espinais funcionam melhor na dor somática profunda constante, produzindo um efeito variável noutros tipos de dor, como na dor cutânea, na dor somática intermitente, como nas fracturas patológicas, na dor intermitente da oclusão intestinal, etc. A dor neuropática pode responder, mas pode necessitar de outros fármacos, como a clonidina, um anestésico local ou a ziconotida.

As contraindicações para a analgesia espinal são várias. Nas contraindicações absolutas incluem-se as alterações da coagulação, as infecções no local de injeção epidural ou intratecal, fractura instável da coluna, compressão medular e hipertensão intracraniana [4]. As coagulopatias aumentam o risco de hemorragia e a hipocoagulação deve ser interrompida. A septicemia é uma contraindicação devido ao risco de transmitir a infecção para o sistema nervoso. E uma infecção local é também uma contraindicação se não houver um local cutâneo livre de infecção para a implantação do cateter. A imunossupressão é, em geral, apenas uma contraindicação relativa. A quimioterapia e a radioterapia em curso não são contraindicações, excepto se a irradiação incluir o local da cirurgia para implantação do dispositivo. Neste caso, pode-se usar um cateter percutâneo simples até os efeitos da radioterapia

desaparecerem. Nos doentes a fazerem quimioterapia, é necessário que o número de neutrófilos seja  $>500/\mu\text{L}$  e as plaquetas  $>80\ 000/\mu\text{L}$  [7]

As metástases da coluna não são uma contraindicação para a analgesia espinal, mas o cateter deve ser colocado afastado das metástases, acima da lesão, pelo risco de a circulação do LCR vir a ser bloqueado pela expansão do tumor [5].

Um aspecto muito importante no processo de decisão é o local onde o doente será tratado após a inserção do dispositivo. Depende do dispositivo escolhido, se completamente implantável ou se é uma bomba externa. O doente tem de ser capaz de cumprir a vigilância ambulatoria e tem de haver também suporte de um cuidador. O uso da analgesia espinal pode alterar o lugar onde o doente vai morrer; se o suporte não puder ser prestado em casa, o doente necessitará de ficar internado [4].

### **Administração dos fármacos por via espinal**

Os analgésicos são administrados por via epidural ou intratecal através de um pequeno cateter. Este é geralmente tunelizado subcutaneamente para emergir num local diferente, com o objectivo de reduzir o risco de deslocação e de infecção [8]. Os dispositivos variam muito no modo de funcionamento e nos custos. A via e dispositivos preferidos são influenciados pela experiência local e a duração provável do seu uso [8]:

- Duração  $\leq 3$  semanas – dispositivo epidural externo
- Duração de 3 semanas a 3 meses – dispositivo intratecal externo
- Duração  $\geq 3$  meses – dispositivo intratecal implantável

A equivalência de doses entre as diferentes vias para a morfina é aproximadamente a seguinte:

Subcutânea  $\rightarrow$  epidural, 1/10 da dose de 24 horas (ex., 100 mg  $\rightarrow$  10 mg)

Subcutânea  $\rightarrow$  intratecal, 1/100 da dose de 24 horas (ex., 100 mg  $\rightarrow$  1 mg)

As doses de morfina de resgate devem ser inicialmente de 1/6 da dose subcutânea, como habitualmente. No exemplo dado, a dose seria de 15 mg ( $100/6 \approx 15$ ).

## Opióides

Os opióides inibem a transmissão sináptica entre os nociceptores aferentes periféricos e os neurónios espinais de segunda ordem. Após a administração espinal a concentração de opióides no LCR excede em muito a concentração plasmática e a analgesia correlaciona-se com a concentração dos opióides no LCR e não com a concentração no plasma [5].

A medula é composta de substâncias cinzenta e branca. A substância branca é composta de 80% de lípidos, atribuída aos nervos mielinizados dos tractos ascendentes e descendentes para comunicação com o cérebro. Os opióides lipofílicos como o fentanilo e o sufentanil movem-se preferencialmente na substância branca. Os cornos dorsais, ricos em receptores opióides, são parte da substância cinzenta. Os opióides hidrofílicos como a morfina, movem-se na substância cinzenta [4].

Múltiplos opióides foram já administrados pela via espinal, mas a morfina é a mais estudada e é recomendada pela sua estabilidade, afinidade para os receptores e experiência extensa. Os opióides lipossolúveis como o fentanilo e o sufentanil têm um início de acção mais rápido e uma duração de acção mais curta, porque são depurados rapidamente do LCR. Os opióides hidrofílicos como a morfina têm uma semivida mais prolongada no LCR e um início de acção mais lento, devido principalmente à migração rostral, e uma duração de acção mais longa. A potência dos opióides epidurais é inversa da sua lipofilia. A morfina epidural é cerca de 5 a 10 vezes mais potente do que a morfina IV, enquanto as doses dos opióides lipofílicos é de apenas 2 vezes mais potente [4].

A escolha do opióide deve basear-se na evidência de eficácia, na experiência do executante e na disponibilidade local de fármacos.

Os efeitos indesejáveis dos opióides por via espinal são os dos opióides em geral, nomeadamente as alterações endócrinas e imunológicas com o seu uso prolongado. Desenvolve-se também tolerância e

pode ocorrer hiperalgesia. Nos doentes em cuidados paliativos a incidência de efeitos indesejáveis não é alta, porque habitualmente já fizeram antes terapêutica com opióides e, assim, tem já uma certa tolerância aos opióides. De qualquer forma, deve-se dar atenção à possibilidade de se desenvolverem esses efeitos e tratá-los.

A depressão respiratória é rara, mas pode ocorrer no início ou com ajustamentos subsequentes. Pode ocorrer depressão respiratória retardada, com início entre as 3 e as 20 horas, possivelmente por migração cefálica no LCR.

O edema periférico associado à administração crónica de opióides por via espinal, relacionado com o efeito antidiurético dos opióides, trata-se geralmente com diuréticos, mas pode obrigar a alterar o opióide ou a mudar para outro tipo de analgésicos [5].

A retenção urinária ocorre em 20-40% dos doentes que não faziam opióides antes e é mais frequente nos homens. Se ocorrer, pode necessitar de algaliação. No entanto, é um efeito transitório a que se desenvolve tolerância em 48 a 72 horas [9], pelo que, nos que precisam de algaliação, esta pode ser removida ao fim desse tempo.

O prurido é comum nos indivíduos não tolerantes aos opióides. O uso de bupivacaína reduz a incidência de prurido. A sensação não se limita aos segmentos da medula onde o opióide actua, podendo ser generalizado ou local e é especialmente frequente no nariz e no palato [9]. Os anti-histamínicos H1 são ineficazes. O ondansetron pode ser eficaz, num estudo, na dose de 8 mg IV [10].

## **Não opióides**

Quando os opióides não fornecem analgesia adequada, podem juntar-se um anestésico local. O mais usado é a bupivacaína. A lidocaína é geralmente evitada devido à possibilidade de neurotoxicidade. Os anestésicos locais podem reduzir a entrada nociceptiva e reduzir a sensibilização dos neurónios

espinais. Os anestésicos locais exercem a sua acção pelo bloqueio dos canais do sódio, inibindo o potencial de acção nos cornos dorsais. Contudo, não são específicos para a dor e podem causar efeitos indesejados, como défices sensoriais, disfunção autonómica com hipotensão ortostática e neurotoxicidade [4]. É, no entanto, geralmente possível o bloqueio da transmissão da dor sem perda sensorial e motora, mais por via epidural do que intratecal [5], mas na dor refractária em doentes não ambulatorios em fase muito avançada da doença, pode-se considerar a bupivacaína intratecal em doses altas (>48 mg/dia), que produz anestesia espinal com bloqueio sensorial e motor.

A ropivacaína é um anestésico local com uma afinidade para as fibras A $\delta$  e C maior do que para as fibras A $\beta$ , o que favorece o controlo da dor sem perda motora [11]. É menos tóxica para o SNC e para o sistema cardiovascular do que a bupivacaína. As vantagens sobre a bupivacaína são a menor toxicidade, ser mais selectiva para os nervos sensoriais do que para os motores e é menos lipossolúvel resultando numa maior extensão segmentar espinal [11]. As desvantagens relativamente à bupivacaína são a menor potência e a menor duração de acção.

A clonidina é um agonista adrenérgico  $\alpha_2$  de acção central que modula a transmissão da dor pela depressão da libertação de neurotransmissores [4]. Tem sido administrada por via espinal para analgesia juntamente com opióide e/ou um anestésico local [5]. É eficaz na dor oncológica. Os efeitos adversos incluem hipotensão, bradicardia e sedação. Estes efeitos são dependentes da dose e geralmente controláveis.

O baclofeno por via intratecal é útil na espasticidade grave em doentes que não respondem ou não toleram o baclofeno oral. Tem também alguma eficácia como adjuvante na síndrome de dor regional complexa, dor músculo-esquelética por espasticidade e na dor neuropática [5]. É geralmente bem tolerado.

A ziconotida (não disponível em Portugal) é um análogo sintético de uma conotoxina- $\omega$  derivada do caracol marinho *Conus magus*, que produz analgesia bloqueando os canais do cálcio tipo N na

superfície do corno dorsal da medula [5]. Usa-se por via intratecal. Tem uma janela terapêutica estreita, visto que produz efeitos neuropsiquiátricos como depressão, alterações cognitivas, alucinações e depressão do nível de consciência. Efeitos raros são elevação da creatinina quinase e meningite. Devido aos efeitos adversos, raramente se usa isoladamente, mas tem sido combinada com morfina, para a dor intratável em doentes com cancro avançado, com eficácia.

## **Testes na dor oncológica**

Embora por vezes se recomende testar a via espinal antes de instituir o tratamento definitivo, essa prática não se apoia em estudos prospectivos. Portanto, essa prática é opcional. Em algumas situações pode ter utilidade para ajudar a avaliar a resposta à terapêutica, nomeadamente a analgesia, os efeitos laterais, a melhoria funcional e as doses iniciais [7].

Os testes têm várias desvantagens [7]:

- Atraso na terapêutica definitiva em doentes com sobrevivências previsivelmente curtas
- Nos doentes hipocoagulados, o teste necessita de mais uma interrupção da hipocoagulação
- O risco inerente ao procedimento
- Maiores custos
- Internamento do doente
- Complexidade dos testes

## **Complicações da analgesia espinal**

Podem ocorrer infecções, como meningite, abscesso epidural ou encefalite, com qualquer sistema de infusão, mas são um risco maior com os sistemas mais simples. O risco, no entanto, é pequeno e pode ser minimizado se for usada uma técnica asséptica durante a sua colocação e uma manutenção e administração cuidadosas da medicação. O risco pode ainda reduzir-se usando um filtro bacteriano. As infecções são em geral superficiais e localizadas na pele na inserção do cateter ou da implantação do dispositivo. O tratamento dessas infecções faz-se com antibióticos sistémicos, mas o tratamento dos

abscessos epidurais e da meningite associada a cateteres intratecais pode também incluir antibióticos administrados pelo cateter (apenas os que possam ser administrados por esta via, como a vancomicina). Se a infecção não melhorar rapidamente o sistema deve ser removido. Nos doentes terminais, podem ser apropriadas as tentativas para conter a infecção sem remover o cateter [5].

As hemorragias neuroaxiais são um de risco da implantação de cateteres ou de bombas infusoras. O risco, porém, não está bem quantificado [7].

O sistema pode começar a funcionar mal, o que se revela por agravamento da dor, abrupto ou gradual, ou pelo desenvolvimento de sintomas de privação. A função do sistema pode ser avaliada por epidurografia ou mielografia para avaliar a localização e a permeabilidade do cateter e Rx simples para confirmar a integridade estrutural do sistema [5]. A haver mal funcionamento da infusão, pode ser necessário administrar os analgésicos por via subcutânea nas doses equianalgésicas e ajustar de acordo com a resposta.

### **Eficácia da analgesia espinal no cancro avançado**

A analgesia espinal usa-se apenas numa percentagem pequena dos doentes oncológicos com dor de difícil controlo, pelo que há poucos dados sobre a sua eficácia. Pelo mesmo motivo, os dados sobre a escolha da via epidural ou intratecal são também escassos [4].

Numa revisão sistemática do efeito da administração de opióides por via espinal em adultos com cancro, concluiu-se que os estudos disponíveis são poucos e de baixa qualidade, permitindo apenas uma recomendação fraca para o uso dos opióides espinais nos doentes adultos com cancro [12].

### **Referências**

1. Jadad AR, Browman GP. The WHO analgesic ladder for cancer pain management. JAMA. 1995;274(23):1870–1873.

2. Ferreira KASL, Kimura M, Teixeira MJ. The WHO analgesic ladder for cancer pain control, twenty years of use. How much pain relief does one get from using it? *Support Care Cancer*. 2006;14(11):1086–1093.
3. Carlson CL. Effectiveness of the World Health Organization cancer pain relief guidelines: an integrative review. *J Pain Res* 2016;9:515–534.
4. Farquhar-Smith P, Chapman S. Neuraxial (epidural and intrathecal) opioids for intractable pain. *Br J Pain* 2012;6:25-35.
5. Swarm RA, Karanikolas M, Rao LK, Cousins MJ. Interventional approaches for chronic pain. Em: Cherny N, Fallon M, Kaasa S, Portenoy R, Currow DC, eds. *Oxford Textbook of Palliative Care*. Oxford: Oxford University Press, 5<sup>a</sup>ed. 2015:589-597.
6. Rizvi S, Kumar K. History and present state of targeted intrathecal drug delivery. *Curr Pain Headache Rep* 2015;19:1.
7. Aman MM, Mahmoud A, Deer T. The American Society of Pain and Neuroscience (ASPN) Best Practices and Guidelines for the Interventional Management of Cancer-Associated Pain. *J Pain Res* 2021;14 2139–2164.
8. Spinal analgesia. Em *Palliative care formulary*. 6<sup>a</sup> ed. Twycross R, Wilcock A, Howard P ed. Palliativedrugs.com Ltd. 2017.839-850.
9. De Conno F, Ripamonte C, Ticozzi C. Intraspinal opioids and local anaesthetics for cancer pain. *Eur J Palliat Care* 1994;1:162–168.
10. Borgeat A, Stirnemman HR. Ondansetron is effective to treat spinal or epidural morphine-induced pruritus. *Anesthesiology* 1999;90:432-436.
11. Bennett G, Serafini M, Burchiel K. Evidence-Based Review of the Literature on Intrathecal Delivery of Pain Medication. *J Pain Symptom Manage* 2000;20:S12–S36.
12. Kurita GP, Kaasa S, Sjøgren P, On behalf of the European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC). Spinal opioids in adult patients with cancer pain: A systematic review: A European

Palliative Care Research Collaborative (EPCRC) Opioid Guidelines Project. Pallit Med  
2010;25:560–577.