

Expertos Invitados

METILACION DEL GEN ER EN EL CARCINOMA ENDOMETRIAL



Columnista Experto de SIIC
Dr. Shiozawa Tanri

Associate Professor. Gynecologic oncology, Gynecologic endocrinology

Introducción

El carcinoma endometrial es la neoplasia invasora más común del tracto genital femenino y es la séptima causa de muerte por patologías oncológicas. Cerca de 39 300 nuevos casos se diagnostican anualmente, con un resultado de más de 6 600 muertes en los EE.UU. [1]. La cantidad de pacientes con carcinoma endometrial ha crecido en Japón de modo constante en los últimos años, por lo cual la comprensión de las características biológicas de éste tumor es cada vez más importante. El carcinoma endometrial es un típico tumor hormonodependiente, y se cree que las hormonas esteroides ejercen un importante papel en la patogénesis y desarrollo tumorales.[2,3] Dado que estos fenómenos vinculados a las hormonas son evocados a través de sus receptores específicos, es importante explorar los patrones y mecanismos de expresión de los receptores esteroides. Se ha señalado que los receptores estrogénicos (ER) se expresan ampliamente en las glándulas endometriales proliferativas normales, pero que se encuentran inhibidos en un subgrupo de carcinomas endometriales.[4-8] La pérdida de la expresión ER en el carcinoma endometrial se relaciona con la independencia de la regulación hormonal, la refractariedad a las terapias hormonales, y se comporta como marcador de subtipos clínicamente agresivos.[4-8] Así, es imperioso investigar los mecanismos inhibitorios de los receptores esteroides. Recientes estudios revelaron que la metilación de las citosinas ubicadas en las islas CpG (CpGs; área rica en citosina y guanina), localizadas en el promotor de varios genes, se encuentra profundamente involucrada en la supresión de la transcripción génica.[9-11] En el presente artículo se revisan estudios acerca de la correlación entre la expresión del ER y la metilación del gen ER para comprender los mecanismos inhibitorios de este receptor en el carcinoma endometrial.

Crecimiento inducido por estrógenos y supresión del crecimiento inducida por progestágenos en el endometrio normal y en el carcinoma endometrial

El crecimiento de las glándulas endometriales humanas es controlado estrictamente por los estrógenos y la progesterona.[12] Los estrógenos estimulan la proliferación de las células glandulares y estromales, mientras que la progesterona suprime el crecimiento e induce cambios secretorios de las células glandulares, provocando –además– cambios deciduales en las células del estroma. Se piensa que estos cambios son llevados a cabo a través de sus receptores específicos.[12] El mecanismo de crecimiento inducido por los estrógenos ha sido investigado en términos de simulación de la expresión del ER,[13,14] de enzimas metabolizadoras de estrógenos[15] y de mecanismos autocrinos/paracrinos mediados por factores de crecimiento.[6] Sin embargo, no se sabe mucho acerca de los mecanismos intercelulares que promueven directamente el crecimiento celular en el endometrio normal. Nosotros examinamos el mecanismo de crecimiento inducido por estrógenos en las glándulas endometriales normales respecto de los reguladores del ciclo celular, dado que las expresiones e interacciones de las moléculas vinculadas con el ciclo celular, tales como las ciclinas, quinasas dependientes de ciclinas (cdks) y los productos del gen supresor de tumores, son esenciales para la progresión del ciclo celular.[17,18]

mostramos que los estrógenos inducían la expresión secuencial de ciclinas en las células glandulares endometriales normales cultivadas; por ejemplo, la expresión de la ciclina D1 fue observada por primera vez 4 horas después de la estimulación con estradiol (E2) y fue seguida serialmente por la expresión de las ciclinas E, A y B1. Además, la estimulación inducida por E2 de la ciclina D1 fue mediada por c-Jun. En las células de carcinoma endometrial ER-positivo (Ishikawa), se observó también la estimulación inducida por E2 de la ciclina D1, pero ella fue mediada por mecanismos distintos de aquellos presentes en las glándulas endometriales normales. Además, demostramos que la supresión del crecimiento inducida por progesterona de las glándulas endometriales normales y las células PR-positivas del carcinoma endometrial (células de Ishikawa) es mediada por un inhibidor cdk, p27.[19,20]

Subtipos ER y PR y sus expresiones en el endometrio normal y el carcinoma endometrial

Los ER tienen dos isoformas funcionales, ER alfa y ER beta. Los genes para el ER alfa se encuentran localizados en el locus cromosómico 6p25.1[21,22] y los genes del ER beta en el cromosoma 14q22-24.[23] En el endometrio normal se observa que la expresión del ER alfa es predominante respecto de la del ER beta.[24-26] En la fase proliferativa, casi todas las células glandulares expresan ER alfa, mientras que su expresión disminuye en la fase secretoria. El porcentaje de células positivas para ER alfa en las fases secretorias temprana, media y tardía es aproximadamente de 30%, 5% y 1%. [13,27] En contraste, la expresión del ER beta se observa principalmente en las células glandulares, pero su localización e intensidad son limitadas.[24-26] Se cree que la disminución de la expresión del ER alfa en la fase secretoria obedece al aumento de los niveles séricos de progesterona[12] aunque, sin embargo, los mecanismos de la inhibición inducida por progesterona del ER alfa no son completamente comprendidos. Se considera que la más importante función del ER alfa es la estimulación de la proliferación celular, tanto en el endometrio normal como maligno,[12] mientras que la función del ER beta en el endometrio no se comprende. Los receptores para la progesterona (PR) tienen también dos isoformas principales, PR-A y PR-B.[28,29] Estas dos formas son expresadas por un único gen y son consecuencia de la transcripción de promotores diferentes.[28,29] PR-A y PR-B se expresan en cantidades aproximadamente iguales en los tejidos endometriales.[30,31] En las glándulas endometriales normales, el patrón de expresión de PR-A y PR-B es similar al del ER alfa; por ejemplo, la mayoría de las células glandulares son positivas para PR-A y PR-B en la fase proliferativa, pero la expresión de ambos se encuentra marcadamente disminuida en la fase secretoria.[27,30] La función del PR-B ha sido extensamente estudiada en varias células; sin embargo, los estudios acerca del PR-A son limitados.

Se ha descrito la expresión de ER alfa y ER beta en carcinomas endometriales.[32,33] La expresión del ER alfa, que es positiva en la mayoría de las células glandulares del endometrio proliferativo normal, se encuentra a menudo preservada en el carcinoma endometrial, especialmente en los tumores de bajo grado histológico. Por otra parte, la expresión del ER alfa se pierde en la mayoría de los carcinomas de alto grado. Además, aun en tumores de bajo grado con expresión ER alfa, la expresión de este último tiende a ser suprimida durante la progresión del tumor.[2,8] La falta de expresión del ER alfa en el carcinoma endometrial es clínicamente importante, dado que los tumores ER alfa negativos son refractarios a las terapias hormonales, crecen rápidamente y se caracterizan por los pobres resultados clínicos que logran las pacientes, en comparación con los tumores ER alfa positivos.[8] Se ha comunicado la expresión del ER beta en el carcinoma endometrial. Utsunomiya y colaboradores informaron que puede observarse expresión de ARNm para ER beta en aproximadamente 36% de los tejidos carcinomatosos endometriales examinados; sin embargo, no existieron correlaciones con los marcadores de crecimiento y los parámetros clínico-patológicos.[32] Takama y colaboradores informaron que la elevación de la tasa ARNm para ER beta/ARNm para ER alfa correlacionaba con la invasión miometrial.[33] Sin embargo, a diferencia del ER alfa, el patrón de expresión y la significación del ER beta no han sido completamente establecidos.

Compromiso de la metilación de las islas CpG en la regulación de la transcripción génica

La región promotora y ciertos genes a menudo contienen áreas ricas en citosina y guanina, llamadas islas CpG (CpGs). La metilación de la citosina, especialmente en las CpGs, produce la supresión de la transcripción del gen.[9,10] Debido a que esta supresión es producida sin alteración alguna de las secuencias de ADN, tales como mutaciones y deleciones, este cambio es llamado epigenético.[34,35] Se comunicó la metilación de los promotores en varios genes. Los receptores

esteroides tales como ER, PR y los receptores androgénicos son moléculas representativas cuya expresión es susceptible de regulación por metilación CpG de sus propios genes.[36,37] Los reguladores del ciclo celular son también blancos de la metilación CpG. Se informó la reducción de la expresión de los promotores inducida por la metilación del producto del gen del retinoblastoma (Rb; un importante supresor tumoral) en retinoblastomas.[38] Se señaló la pérdida de p16^{INK4}, un inhibidor de las quinasas dependiente de ciclinas (cdk), a través de la metilación del promotor, en neoplasias ginecológicas, especialmente en carcinomas endometriales y cervicales avanzados.[39] Se informó también la reducción de la expresión de la ciclina D1, un regulador positivo de la fase G1, debido a la metilación del promotor, en la capa basal de las células uterinas de ratas; esto podría explicar el limitado potencial de crecimiento que muestra la capa basal del endometrio.[40] Además, la expresión del gen hMLH1, un gen reparador de errores de concordancia en el ADN, es regulada por metilación del promotor.[41,42] Se sabe que la hipermetilación del gen hMLH1 reduce la expresión del ARNm y la proteína para hMLH1; ello produce aumento de la inestabilidad del microsatélite, lo cual puede ser un evento temprano de la carcinogénesis endometrial.

Se piensa que la metilación de CpGs es mediada por ADN metiltransferasas,[43,44] varios subtipos de estas enzimas han sido identificados. Las metiltransferasas 3a y 3b poseen potentes actividades metilatorias *de novo*, mientras que la metiltransferasa 1 tiene una función de "mantenimiento" de la metilación más poderosa, en comparación con la actividad de metilación *de novo*. [45,46] Sin embargo, aún deben dilucidarse las especificidades de sustrato y los mecanismos regulatorios de estas metiltransferasas. La supresión de la transcripción inducida por metilación es atribuida a la metilproteína de unión a la citosina (MeCPI), a las citosinas metiladas y a los subsiguientes cambios conformacionales que inhiben la transcripción.[47-49] Se ha dicho que la supresión de la transcripción correlaciona con la densidad de metilación de las CpGs.[48,49]

Promotor del gen ER y detección de la metilación del gen

Respecto de la estructura del promotor del gen ER, el ADN promotor del ER alfa humano abarca desde +163 (desde el punto inicial de transcripción) hasta -15 kb cadena arriba del gen ER alfa,[51-52] y esta área contiene al menos siete regiones promotoras (llamadas A, B, C, D, E, F y T). Se ha descrito también la utilización de promotores específicos de los tejidos. Por ejemplo, se ha comunicado la utilización de los promotores A (que abarca desde +1 hasta +163), B (-170 hasta -321), y C (- 1859 hasta -3067) en células de carcinoma endometrial.[53,54] Más de 60 sitios CpG fueron identificados junto con estas tres regiones promotoras. Además de estas últimas, existen varios sitios CpG localizados en un área que abarca desde +290 hasta +490 en la región modificadora del exón 1.[50] Es importante destacar que los sitios CpG localizados en esta área se encuentran incluidos en secuencia de reconocimiento de enzimas de restricción específicas de metilación tales como *HhaI* y *HpaII*.

Se desarrollaron varias técnicas para detectar la metilación de las islas CpG en la última década. En los comienzos de los '90, la detección de la metilación del gen ER era llevada a cabo por enzimas de restricción sensibles a la metilación, tales como *HhaI* y *HpaII*, en combinación con el análisis por *Southern blot*. Las enzimas de restricción específicas de metilación, tales como *HhaI* y *HpaII* logran que, cuando las citosinas ubicadas en CpG y localizadas en puntos de clivaje específicos de las enzimas son metiladas, la enzima no puede cortar el ADN. Así, el patrón de digestión del genoma ADN por parte de estas enzimas difiere entre aquellas que contienen citosina metilada y citosina no metilada en los CpG ubicados en los sitios de reconocimiento. La diferencia del ADN luego de la digestión fue detectada mediante prueba de *Southern blot*. La metilación del gen ER fue ampliamente estudiada en carcinomas mamarios utilizando esta técnica. Piva y colaboradores describieron la difusa hipometilación del terminal 5' del gen en carcinomas mamarios con alto contenido de ER, e hipermetilación en carcinomas sin ER.[55] Ottaviano y colaboradores demostraron que las líneas celulares de carcinoma mamario negativas para ER alfa poseen mayor capacidad para metilar ADN, y que muestran amplia metilación de las islas CpG en la región 5' del promotor del gen ER, lo cual correlacionaba con el silenciamiento de la expresión del ER.[56] Lapidus y colaboradores señalaron que las islas CpG ubicadas en la región 5' del ER se encontraba metiladas en tumores ER negativos, pero no estaban metiladas en los ER positivos.[57] Pese a que esta técnica es racionalmente simple, requiere cantidades relativamente grandes de ADN, y la experimentación utilizando secciones de tejido fijadas en formalina y embebidas en parafina es dificultosa. Para resolver este problema, nosotros desarrollamos un método para detectar la metilación de una isla CpG localizada en la secuencia de clivaje de la

enzima de restricción en el exón 1 (+290 hasta +490), utilizando digestión por enzimas de restricción sensitivas a la metilación, y la siguiente reacción en cadena de la polimerasa (PCR).[58] Esta técnica requiere cantidades relativamente pequeñas de ADN genómico, lo cual permitió analizar la metilación en especímenes *in vivo* extraídos de secciones de tejido embebidas en parafina. Además, se aplicaron recientemente varias técnicas utilizando bisulfito de sodio y el siguiente secuenciamiento directo, o técnicas PCR específicas para metilación. En estos métodos, el ADN genómico fue tratado primero con bisulfito de sodio, lo cual cambia la citosina no metilada a timidina, pero no la citosina metilada. Los cambios en la secuencia inducidos por el bisulfito de sodio fueron detectados por la siguiente secuencia directa. Esta técnica permitió detectar metilaciones CpG existentes en amplias regiones del ADN genómico; sin embargo, el procedimiento de secuenciamiento demanda mucho tiempo y esfuerzo. Para mejorar esta limitación, se desarrolló un tratamiento con bisulfito de sodio seguido de técnicas de PCR específicas para metilación.[59] En esta técnica, la PCR fue realizada utilizando iniciadores diseñados para reconocer específicamente citosina metilada o timidina originadas por el tratamiento con bisulfito. Esto permitió examinar la metilación en varios sitios con menos trabajo experimental, y ha sido ampliamente utilizada en este campo debido a su relativa simplicidad técnica. Sin embargo, este método tiene limitaciones en cuanto al diseño de iniciadores específicos, así como en cuanto a su capacidad para detectar metilación sólo en las CpGs de los sitios iniciadores. Archery y colaboradores informaron, en carcinomas mamarios, el aumento de la metilación CpG del gen ER en cánceres mamarios ER- negativos vinculados al BRCA-1, utilizando técnicas PCR metilación-específicas.[60]

Metilación del gen ER y su correlación con la expresión ER en el carcinoma endometrial

Nosotros investigamos la metilación de las islas CpG localizadas entre +290 y +490 en el exón 1 del gen ER alfa en células endometriales (Ishikawa) ER alfa-positivas y en líneas celulares de carcinoma mamario (MCF-7), utilizando la técnica antes mencionada.[58] Los resultados indicaron que las citosinas no se encontraban metiladas en los sitios de reconocimiento de *HhaI* y *HpaII* de las islas CpG de estas células. Por el contrario, ambos sitios se encontraban metilados en las líneas celulares de carcinoma endometrial ER alfa-negativas (KLE) y de cáncer mamario (MDA-MB-231). Luego examinamos tejidos fijados en formalina y embebidos en parafina, obtenidos de 25 casos de carcinoma endometrial; se halló metilación del gen ER alfa en el sitio *HpaII*, o en ambos sitios *HhaI* y *HpaII* en 6 casos, mientras que no se halló metilación en los restantes 19 casos.

Histoquímicamente, 5 de los 6 casos con metilación fueron negativos para la expresión del ER alfa, mientras que 14 de los 19 casos sin metilación fueron positivos para el ER alfa ($p = 0.02$). Así, nosotros concluimos que la metilación de las islas CpG del gen ER alfa se correlaciona inversamente con la expresión ER alfa en el carcinoma endometrial.

Respecto de la expresión ER y la metilación génica en los carcinomas endometriales, Hori y colaboradores informaron el estado de metilación de dos regiones promotoras del gen ER alfa y la expresión de proteína ER alfa.[53] Ellos estudiaron la metilación de los sitios *HpaII*, *NotI* y *SacII* en la región promotora distal a la cual corresponde el antes mencionado promotor B del ER alfa, y la misma región del exón 1, tal como examinamos nosotros. Ellos mostraron que la metilación del sitio *HpaII* en ambas áreas se encontraba presente en 13 de 38 carcinomas endometrioides, mientras que no se identificó metilación en los sitios *NotI* y *SacII*. Ellos concluyeron que la metilación del gen ER alfa no se correlacionaba con expresión ER alfa en los carcinomas endometriales. Sin embargo, los autores no examinaron la presencia o ausencia de metilación en el sitio *HhaI*, que podría ser importante para la represión de la expresión ER. Evaluaron la expresión del ER por enzoinmunoensayo utilizando muestras de tejido homogeneizadas, las cuales podrían haber producido falsos positivos debido a contaminación de células ER- positivas, estromales o miometriales.

Navari y colaboradores estudiaron también la correlación entre la metilación del gen ER alfa y la expresión de la proteína ER utilizando varias técnicas PCR específicas de metilación y tratamiento con bisulfito de sodio.[61] Examinaron la amplia metilación de una región de 600-bp en el terminal 5' del gen ER alfa, en ADN extraído de dos líneas celulares de carcinoma endometrial ER alfa-negativas (KLE y Hec-1-A) y en ADN microdisecado de tejidos de carcinoma endometrial fijado en formalina y embebido en parafina, en los cuales la expresión ER había sido confirmada como negativa por inmunotinción. Los resultados indicaron que las dos líneas celulares de carcinoma

endometrial ER alfa-negativas mostraban extensos sitios de metilación en el área 5' del gen ER, las cuales incluían los mismos sitios CpG examinados por nosotros. Este resultado fue consistente con nuestro resultado, lo que sugiere que la metilación del gen ER alfa funciona como un represor *in vivo* de la transcripción. Sin embargo, ninguna de las 55 CpGs se encontraba metilada en los carcinomas endometriales ER alfa- negativos ni en el endometrio normal ER alfa-positivo. Este resultado sugiere que el estado de metilación no afecta la expresión del ER alfa en el carcinoma endometrial *in vivo*.

Sasaki y colaboradores informaron correlación entre el estado de metilación de tres promotores ER alfa (ER alfa-A, alfa-B y alfa-C, como fue descrito previamente), y entre el estado de metilación del promotor ER beta y la expresión de los correspondientes transcritos, por ejemplo, el ARNm para ER alfa- A, alfa-B, alfa-C y ER beta, en líneas celulares de carcinoma endometrial ER alfa positivos, y en tejidos fijados en formalina y embebidos en parafina, utilizando PCR específica de metilación y RT-PCR.[54] Ellos informaron que, en las líneas celulares de carcinoma endometrial, la expresión del ARNm para ER alfa-A y del ARNm para ER alfa-B, era positiva sin metilación de los respectivos promotores, mientras que la expresión del ARNm para el ER alfa-C era negativa con promotor ER alfa-C metilado. Estos resultados sugieren que la metilación del gen ER parece actuar como supresor de la transcripción. Respecto de la metilación en tejidos fijados en formalina y embebidos en parafina, mostraron que los tres promotores carecían de metilación en todos los tejidos normales. Además, los promotores ER alfa-A y alfa-B no se encontraban metilados en la mayoría de los carcinomas endometriales, pero en la mayoría de los casos (94%) el promotor ER alfa-C sí se encontraba metilado. Sin embargo, dado que no existía información disponible respecto de la expresión de transcritos de ER alfa-A, alfa-B y alfa-C en los casos de carcinoma, no se evaluó la correlación entre el estado de metilación y la expresión. Debe tenerse en cuenta también que las CpGs de los tres promotores por ellos investigados fueron diferentes que las examinadas por nosotros en nuestros estudios.

En general, existe en la actualidad un número limitado de informes respecto de la metilación del gen ER y su expresión en los carcinomas endometriales. Entre estos informes, los sitios CpG examinados, los métodos empleados y los resultados obtenidos son muy diferentes entre sí. El consenso es que: 1) el promotor ER alfa, independientemente de sus sitios CpG, se encuentra a menudo metilado en las líneas celulares de carcinoma endometrial ER alfa-negativas, y viceversa; 2) no se observó metilación en el endometrio normal. Sin embargo, es difícil llegar a una conclusión respecto de la correlación entre la metilación ER alfa y la expresión en los carcinomas endometriales; pese a que nuestros datos mostraron una significativa correlación entre la metilación del gen ER alfa y su inhibición, los resultados provenientes de otros estudios difieren de los de nuestro informe. La razón exacta de la discrepancia es desconocida actualmente, y una posible explicación podría ser la diferencia de enfoques técnicos y sitios CpG examinados.

Resumen

Recientes investigaciones revelaron que el cambio epigenético mediado por la metilación de CpGs se vincula profundamente con el desarrollo embrionario y la carcinogénesis de varios tumores. Además, la disminución de la expresión mediada por la metilación del ER alfa parece estar indicada en las células de carcinoma endometrial y de carcinoma mamario. Sin embargo, parece que existen todavía algunas discrepancias entre los resultados de diferentes estudios. Así, el mejoramiento de las tecnologías podría contribuir a llevar la situación actual hacia una más concreta. Además, los objetivos futuros serán examinar si la metilación de ciertas CpGs críticas podría comportarse como un factor importante en la represión trascricional del gen ER alfa, y evaluar cuán profundamente podría estar involucrada la densidad de la metilación en la supresión de la transcripción, especialmente en tejidos *in vivo*. Además, pese a que se considera que la metilación de CpGs es generalmente evocada por las metiltransferasas, los mecanismos que explicarían por qué estas enzimas son activadas durante la transformación maligna de las células permanecen aún sin dilucidar. Se necesitan mayores investigaciones para aclarar estas cuestiones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lurain JR. Uterine cancer. In: Novak's gynecology. 13th ed. Berek JS ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2002 pp1143-97.
2. Ronnett BM, Zaino RJ, Ellenson LH, Kurman RJ. Endometrial carcinoma. In: Blaustein's pathology of the female genital tract. 5th ed. Kurman RJ ed. Springer-Verlag, New York, 2001 pp501-59.
3. Speroff L, Glass RH, Kase NG. Anovulation and the polycystic ovary. In: Clinical endocrinology and infertility. 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, 1999 pp506-11.
4. Creasman WT. Prognostic significance of hormone receptors in endometrial cancer. *Cancer* 1993; 71: 1467-70.
5. Gehrig PA, Le LV, Olatidoye B et al. Estrogen receptor status, determined by immunohistochemistry, as a predictor of the recurrence of stage I endometrial carcinoma. *Cancer* 1999; 86: 2083-9.
6. Ingram SS, Rosenman J, Heath H, et al. The predictive value of progesterone receptor levels in endometrial cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17: 21-7.
7. Fukuda K, Mori M, Uchiyama M et al. Prognostic significance of progesterone receptor immunohistochemistry in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1998; 69: 220-5.
8. Li S-F, Shiozawa T, Nakayama K, et al. Stepwise abnormality of sex steroid hormone receptors, tumor suppressor gene products (p53 and Rb), and cyclin E in uterine endometrioid carcinoma. *Cancer* 1996; 77: 321-9.
9. Bird AP. CpG-rich islands and the function of DNA methylation. *Nature* 1986 ; 321: 209- 13.
10. Antequera F, Bird A. CpG islands. *EXS*. 1993; 64: 169-85.
11. Herman JG, Baylin SB. Gene silencing in cancer in association with promoter hypermethylation. *N Engl J Med*. 2003; 349: 2042-54.
12. Strauss III J, Coutifaris C. The endometrium and myometrium: Regulation and dysfunction. In: Reproductive endocrinology. 4th ed. Yen SSC, Jaffe RB, Barbieri R, eds. WB Saunders Co., Philadelphia 1999 pp218-256.
13. Lessey BA, Killam AP, Metzger DA et al. Immunohistochemical analysis of human uterine estrogen and progesterone receptors throughout the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 334-40.
14. Gronroos M, Maenpaa J, Kangas L et al. Steroid receptors and response of endometrial cancer to hormones. *Ann. Chir. Gynecol* 1987; 76: 76-9.
15. Tseng L, Mazzella J. Cyclic changes of estradiol metabolic enzymes in human endometrium during the menstrual cycle. In: The endometrium. Kimball FA ed. SP Medical and Scientific Books, New York, 1980 pp211-26.
16. Giudice LC. Growth factors and growth modulators in human uterine endometrium: their potential relevance to reproductive medicine. *Fertil Steril* 1994: 61; 1-17.
17. Sherr CJ. G1 phase progression: Cyclin on Cue. *Cell* 1994; 79: 551-5.
18. Nurse P. Ordering S phase and M phase in the cell cycle. *Cell* 1994; 79: 547-50.
19. Shiozawa T, Nikaido T, Nakayama K et al. Involvement of the cyclin-dependent kinase inhibitor p27Kip1 in the growth inhibition of endometrium in the secretory phase and in hyperplastic endometrium treated with progesterone. *Mol Hum Reprod* 1988; 4: 899-905.
20. Shiozawa T, Horiuchi A, Kato K et al. Up-regulation of p27Kip1 by progestins is involved in the growth suppression of the normal and malignant human endometrial glandular cells. *Endocrinology* 2001; 142: 4182-8.
21. Walter P, Green S, Greene G et al. Cloning of the human estrogen receptor cDNA. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82: 7889-93.
22. Gosden JR, Middleton PG, Rout D. Localization of the human oestrogen receptor gene to chromosome 6q24----q27 by in situ hybridization. *Cytogenet Cell Genet* 1986; 43: 218-20.
23. Enmark E, Pelto-Huikko M, Grandien K et al. Human estrogen receptor beta-gene structure, chromosomal localization, and expression pattern. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 4258-65.
24. Matsuzaki S, Fukaya T, Suzuki T et al. Oestrogen receptor alpha and beta mRNA expression in human endometrium throughout the menstrual cycle. *Mol Hum Reprod* 1999; 5: 559-64.
25. Matsuzaki S, Uehara S, Murakami T et al. Quantitative analysis of estrogen receptor alpha and beta messenger ribonucleic acid levels in normal endometrium and ovarian endometriotic cysts using a real-time reverse transcription-polymerase chain reaction assay. *Fertil Steril* 2000; 74: 753-9.
26. Lecce G, Meduri G, Ancelin M et al. Presence of estrogen receptor beta in the human endometrium through the cycle: expression in glandular, stromal, and vascular cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1379-86.
27. Shiozawa T, Li S-F, Nakayama K et al. Relationship between the expression of cyclins / cyclin-dependent kinases and sex-steroid receptors / Ki-67 in normal human endometrial glands and stroma during the menstrual cycle. *Mol Hum Reprod* 1996; 2: 745-52.
28. Conneely OM, Maxwell BL, Toft DO et al. The A and B forms of the chicken progesterone receptor arise by alternate initiation of translation of a unique mRNA. *Biochem Biophys Res Commun* 1987; 149: 493-501.
29. Conneely OM, Kettelberger DM, Tsai MJ et al. The chicken progesterone receptor A and B isoforms are products of an alternate translation initiation event. *J Biol Chem* 1989; 264: 14062-4.
30. Mote PA, Balleine RL, McGowan EM et al. Colocalization of progesterone receptors A and B by dual immunofluorescent histochemistry in human endometrium during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2963-71.
31. Arnett-Mansfield RL, deFazio A, Wain GV et al. Relative expression of progesterone receptors A and B in endometrioid cancers of the endometrium. *Cancer Res* 2001; 61: 4576-82.
32. Utsunomiya H, Suzuki T, Harada N et al. Analysis of estrogen receptor alpha and beta in endometrial carcinomas: correlation with ER beta and clinicopathologic findings in 45 cases. *Int J Gynecol Pathol* 2000; 19: 335-41.
33. Takama F, Kanuma T, Wang D et al. Oestrogen receptor beta expression and depth of myometrial invasion in human endometrial cancer. *Br J Cancer* 2001; 84: 545-9.
34. Holliday R. DNA methylation and epigenetic mechanisms. *Cell Biophys* 1989; 15: 15-20.

35. Wolffe AP, Matzke MA. Epigenetics: regulation through repression. *Science* 1999; 286: 481-6.
36. Yan L, Yang X, Davidson NE. Role of DNA methylation and histone acetylation in steroid receptor expression in breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2001; 6: 183-92.
37. Berger J, Daxenbichler G. DNA methylation of nuclear receptor genes--possible role in malignancy. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2002; 80: 1-11.
38. Ohtani-Fujita N, Fujita T, Aoike A et al. CpG methylation inactivates the promoter activity of the human retinoblastoma tumor-suppressor gene. *Oncogene* 1993; 8: 1063-7.
39. Wong YF, Chung TK, Cheung TH et al. Methylation of p16INK4A in primary gynecologic malignancy. *Cancer Lett* 1999; 136: 231-5.
40. Kitazawa S, Kitazawa R, Maeda S. Transcriptional regulation of rat cyclin D1 gene by CpG methylation status in promoter region. *J Biol Chem* 1999; 274: 28787-93.
41. Esteller M, Levine R, Baylin SB et al. MLH1 promoter hypermethylation is associated with the microsatellite instability phenotype in sporadic endometrial carcinomas. *Oncogene* 1998; 17: 2413-7.
42. Simpkins SB, Bocker T, Swisher EM et al. MLH1 promoter methylation and gene silencing is the primary cause of microsatellite instability in sporadic endometrial cancers. *Hum Mol Genet* 1999; 8: 661-6.
43. Yen RW, Vertino PM, Nelkin BD et al. Isolation and characterization of the cDNA encoding human DNA methyltransferase. *Nucleic Acids Res* 1992; 20: 2287-91.
44. Okano M, Xie S, Li E. Cloning and characterization of a family of novel mammalian DNA (cytosine-5) methyltransferases. *Nat Genet* 1998; 19: 219-20.
45. Okano M, Xie S, Li E. Dnmt2 is not required for de novo and maintenance methylation of viral DNA in embryonic stem cells. *Nucleic Acids Res* 1998; 26: 2536-40.
46. Aapola U, Lyle R, Krohn K et al. Isolation and initial characterization of the mouse Dnmt3l gene. *Cytogenet Cell Genet* 2001; 92: 122-6.
47. Meehan RR, Lewis JD, McKay S et al. Identification of a mammalian protein that binds specifically to DNA containing methylated CpGs. *Cell* 1989; 58: 499-507.
48. Lewis JD, Meehan RR, Henzel WJ et al. Purification, sequence, and cellular localization of a novel chromosomal protein that binds to methylated DNA. *Cell* 1992; 69: 905-14.
49. Nan X, Campoy FJ, Bird A. MeCP2 is a transcriptional repressor with abundant binding sites in genomic chromatin. *Cell* 1997; 88: 471-81.
50. Green S, Walter P, Kumar V et al. Human estrogen receptor cDNA: sequence, expression and homology to v-erb-A. *Nature* 1986; 320: 134-9.
51. Donaghy C, Westley BR, May FE. Selective promoter usage of the human estrogen receptor-alpha gene and its regulation by estrogen. *Mol Endocrinol* 1999; 13: 1934-50.
52. Kos M, Reid G, Denger S et al. Minireview: genomic organization of the human ERalpha gene promoter region. *Mol Endocrinol* 2001; 15: 2057-63.
53. Hori M, Iwasaki M, Shimazaki J et al. Assessment of hypermethylated DNA in two promoter regions of the estrogen receptor alpha gene in human endometrial diseases. *Gynecol Oncol* 2000; 76: 89-96.
54. Sasaki M, Kotcherquina L, Dharia A et al. Cytosine-phosphoguanine methylation of estrogen receptors in endometrial cancer. *Cancer Res* 2001; 61: 3262-6.
55. Piva R, Rimondi AP, Hanau S et al. Different methylation of estrogen receptor DNA in human breast carcinomas with and without estrogen receptor. *Br J Cancer* 1990; 61: 270-5.
56. Ottaviano YL, Issa JJ, Parl FF et al. Methylation of the estrogen receptor gene CpG island marks loss of estrogen receptor expression in human breast cancer cells. *Cancer Res* 1994; 54: 2552-5.
57. Lapidus RG, Ferguson AT, Ottaviano YL et al. Methylation of estrogen and progesterone receptor gene 5 CpG islands correlates with lack of estrogen and progesterone receptor gene expression in breast tumors. *Clin Cancer Res* 1996; 2: 805-10.
58. Shiozawa T, Itoh K, Horiuchi A et al. Down-regulation of estrogen receptor by the methylation of the estrogen receptor gene in endometrial carcinoma. *Anticancer Res* 2002; 22: 139-43.
59. Herman JG, Graff JR, Myohanen S et al. Methylation specific PCR: A novel PCR assay for methylation status of CpG islands. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 9821-6.
60. Archey WB, McEachern KA, Robson M et al. Increased CpG methylation of the estrogen receptor gene in BRCA1-linked estrogen receptor-negative breast cancers. *Oncogene* 2002; 21: 7034-41.
61. Navari JR, Roland PY, Keh P et al. Loss of estrogen receptor (ER) expression in endometrial tumors is not associated with de novo methylation of the 5' end of the ER gene. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 4026-32.

DOR CRÔNICA EM ONCOLOGIA



Columnista Experto de SIIC
Dra. Ana Valéria Paranhos Miceli

Psicóloga do Inca responsável, entre outras funções, pelo atendimento psicológico à Clínica de Dor. Psicologia Oncológica, Dor, Psicologia Clínica e Hospitalar, Terapia de família.

INTRODUÇÃO

Atualmente já conhecemos a influência dos fatores psíquicos e sociais, além dos biológicos, na etiologia e na manutenção da dor crônica, assim como a necessidade de tratar rápida e multidisciplinarmente nosso paciente. Na esfera oncológica, a Organização Mundial da Saúde considera que o controle da dor e os cuidados paliativos devam ser prioridades no sistema de saúde pública, incluindo a educação e o treinamento dos profissionais de saúde, nas diferentes fases e tipos de cuidados, como parte integrante do tratamento adequado.¹

A COMPREENSÃO DA DOR ATRAVÉS DOS TEMPOS

A subjetividade da dor fez com que ela fosse historicamente compreendida e explicada de forma mítica, mística ou religiosa. Uma vez que dor e sofrimento eram inseparáveis, eram socialmente tidos como castigos merecidos pela provocação da cólera dos deuses ou ira divina, e ainda martírios necessários para a purificação e a salvação da alma. Tais conceitos parecem ter de algum modo se fixado no imaginário coletivo, sendo transmitidos de geração para geração e levando muitos pacientes questionarem o que fizeram de errado para merecer sua doença, sua dor, enquanto há outros acreditando que para crescer e amadurecer é preciso sofrer.²

Na história nem tão antiga, no continente europeu, a dor foi também um importante meio de coerção política, social e religiosa, sendo utilizada legalmente para ameaçar e punir os indivíduos e/ou a coletividade,³ mas o direito de punir e castigar era também uma maneira de buscar vingança pessoal e pública.⁴

Na história contemporânea das sociedades, o poder continuou e continua infligindo punições e sofrimentos não apenas físicos como também sociais e psicológicos aos indivíduos discordantes do sistema, seja nos porões das ditaduras, seja nas torturas cotidianas de múltiplas faces nas sociedades mais liberais, em todos os seus seguimentos, até mesmo nas famílias. Como é possível perceber, a dor foi e é moeda forte quando se trata de conquistar e manter o poder. Possivelmente isto retardou os avanços científicos no estudo do fenômeno dor.

Somente no início do século XIX, com o isolamento da morfina, foram desenvolvidos os opióides e em 1850, com a identificação dos receptores neurológicos e da transmissão dos impulsos nervosos, a dor física finalmente foi separada do sofrimento social, tornando-se um fenômeno *biológico*, explicado *fisiologicamente*. Posteriormente com a introdução da anestesia cirúrgica, em 1846, da anestesia local, em 1884 e da aspirina, em 1899.³ é facultado ao homem do século XX o direito de não sentir dor.

Todavia, a dor era agora explicada somente neurologicamente e as dores que não tinham um substrato físico-orgânico claramente identificável continuavam inexplicadas. Freud, então, provoca um corte epistemológico na história da Ciência ao refutar a visão de mundo reducionista, mecanicista e determinista da física newtoniana e do pensamento cartesiano, dominantes desde o século XVII, com suas revolucionárias idéias reunidas, no nascimento do século XX, sob o nome de Psicanálise.²

Por outro lado, também no início do século XX, a crença nas leis objetivas do universo, na existência de uma verdade absoluta e na certeza da observação são abaladas pela Teoria da Relatividade de Einstein e a Psicologia da Gestalt, conceituando que "o todo é mais do que a simples soma das partes", releva a importância do contexto, uma vez que para haver percepção

(então distinta de sensação) necessariamente precisaria haver uma diferença (figura/fundo).²

Atualmente, a partir destes novos paradigmas, pensamos em corpo e mente como um sistema integrado. Observamos e tratamos pessoas, e estas são muito mais do que os sintomas que apresentam, entre eles a dor.² A distinção entre doença do cérebro e da mente, problemas neurológicos, psicológicos ou psiquiátricos, reflete uma herança cultural infeliz e equivocada.⁵ Estudos recentes⁶ demonstram, através de exames de neuroimagem, que alguns mecanismos neurais recrutados na experiência e na regulação da dor física estão também envolvidos na experiência e na regulação da dor associada com separação social ou rejeição, dividindo ambas uma mesma base neuro-anatômica. Em poucas palavras, já existe evidência de que rejeição dói.⁶

Voltando à história, as teorias freudianas sobre a existência de um princípio de constância do aparelho psíquico⁷ que, à semelhança do conceito de homeostase, seria uma tendência, inerente ao sistema nervoso, para reduzir totalmente ou pelo menos manter constante as excitações presentes e assim manter o equilíbrio do aparelho psíquico⁸ e a consideração de todo processo mental de forma dinâmica, topográfica e econômica⁹ trouxeram suas contribuições em direção à uma reinterpretação dos mecanismos da dor, tanto quanto à sua etiologia, quanto à sua manutenção. Na intenção de compreender as neuroses, Freud⁹ teoriza que um determinado impulso instintual inconsciente (cujo reservatório é o *id*) geraria desprazer, levando o ego (instância psíquica representante da realidade) a tentar suprimir tal impulso. Caso o ego falhasse, em maior ou menor escala, este impulso ainda tentaria ser admitido no sistema consciente, e para tal encontraria um substituto, "mais reduzido, inibido e deslocado", isto é, o *sintoma*, que seria uma formação de compromisso entre o impulso inconsciente do *id* e as exigências defensivas do ego, reduzindo assim a situação de conflito. O sintoma, ao ser uma fuga para a doença, seria considerado um benefício (ganho) primário. Por outro lado, o esforço do ego para incorporar o sintoma terminaria por aumentar a fixação do mesmo, tornando mais difícil desfazer esse compromisso entre as instâncias psíquicas e levando o indivíduo, então, a tirar o melhor proveito da sua doença, o que seria o ganho secundário.

Freud⁹ observou, ainda, que mesmo as dores físicas mais intensas deixavam de surgir quando havia um desvio psíquico ocasionado por outro foco de interesse e que a ansiedade realística (devida a perigos externos) podia mesclar-se à ansiedade neurótica (devida a perigos internos), manifestando-se de forma mais comedida ou desmedida. Assim, os sintomas não seriam frutos de uma simples relação causa-efeito, mas teriam uma multiplicidade causal e, por serem um estado afetivo, teriam a característica da subjetividade. A psicodinâmica do sintoma dor passa a ser então estudada desde a predisposição à dor até os mecanismos de manutenção e perpetuação da dor, nada sendo considerado como acaso.

Paralelamente à Psicanálise, novas informações como o conceito de stress e a evidência de interação entre os sistemas nervoso e imunológico, atestam que as experiências cotidianas da vida poderiam causar impressões físicas no corpo e que toda doença afetaria a *psiqué* e o *soma*, como explicariam a Psiconeuroimunologia e a Medicina Psicossomática.¹⁰

Ao contrário das teorias freudianas, os teóricos cognitivo-comportamentais acreditavam na causalidade linear existente entre a manutenção da dor e as influências ambientais e que a dor seria reforçadamente mantida apenas pelo ganho secundário através dela obtido. Afirmavam que o comportamento poderia ser modelado como resultado direto do ambiente, sendo a dor sensorial, "respondente", distinta da dor "operante", esta motivada por necessidades psicológicas.¹¹

De toda forma, a partir da 2ª metade do século XX, a dor passa a ser vista como um fenômeno não somente *biológico* como também *psicológico*.

Também nesta época, os primeiros terapeutas de família e teóricos sistêmicos estudam a comunicação humana concluindo que, em condições de interação, é impossível não comunicar, e que toda comunicação tem um aspecto de conteúdo e um aspecto de relação, sendo portanto manifesta, mas também latente.¹² Pode-se afirmar que há mais de uma forma de se comunicar a dor. Pode-se ainda dizer que a dor, como qualquer outro sintoma, comunicaria aspectos que escapariam ao observador e que não estariam claramente conscientes nem mesmo para o

sofredor. Assim, diante de um paciente com dor é preciso pesquisar do quê fala esta dor, e o quê é que ela cala.²

Os teóricos sistêmicos viam o sintoma como uma característica disfuncional *do sujeito*, até que, em 1977, o físico Prigogine afirmou que um sistema tenderia tanto à homeostase quanto à mudança, havendo "ordem através da flutuação", e assim o sintoma passou a ser considerado não mais como uma característica do sujeito, mas sim como uma característica *do sistema*.¹² Um pouco adiante, nos anos 80, o Movimento Construtivista defendeu a idéia da não existência de dois sistemas separados (observador x observado), mas de apenas um, chamado por Von Foerster¹³ "sistema observante", onde a realidade é co- construída sendo o conhecimento, portanto, uma ilusão. Outra ilusão, para o biólogo Maturana,¹⁴ seria a interação instrutiva, pois o ser humano seria um sistema com estrutura determinada, donde o que aconteceria ao entrar em contato com o ambiente dependeria de sua estrutura no momento e não diretamente do ambiente que seria, sim, um gatilho (mais ou menos favorecedor) para as mudanças. Sendo assim, até mesmo a ação de tratar tem seu caráter de relatividade.

Ao trazermos estes conceitos para a prática clínica, percebemos que são importantes não somente os contextos que contribuíram para a produção e manutenção da dor, sendo o sistema familiar um exemplo, como também o contexto que envolve o momento do diagnóstico e o tratamento oferecido, pois qualquer diagnóstico seria uma invenção, uma co-produção, pois envolveria não somente os sintomas – fala do paciente, como também os sinais – fala do técnico, este também possuidor de sistema próprio de crenças e valores e passível da ocorrência e da alternância dos mais variados estados afetivos.² O paciente denuncia esta co - produção especialmente quando, ainda assintomático, tem o câncer precocemente diagnosticado, dizendo-nos: "Ele (o médico) é quem diz que eu tenho isto (leia-se: fez isto a mim, deu-me isto)..., mas eu não sinto nada!".² E não são poucas as vezes em que o paciente recusa o tratamento a ele oferecido por julgar que o médico está equivocado e que os exames de imagem apresentados, se não foram trocados, não sabem mais a seu respeito do que ele mesmo.

Desta forma, devemos atentar para o fato de que o tratamento começa já pelo cuidado na hora do diagnóstico.

DEFINIÇÃO, MECANISMOS E DIAGNÓSTICO DA DOR

De acordo com a International Association for the Study of Pain (IASP, fundada em 1973) "dor é uma desagradável experiência sensorial e emocional associada a um dano atual ou potencial do tecido, ou descrita em termos deste dano"¹⁵ e o termo "desagradável" desta definição já denota o caráter subjetivo da dor, que abrangeria mecanismos fisiológicos, psicológicos e comportamentais, sendo que o seu experimentar sucessivo criaria um "comportamento de dor" que envolveria os pensamentos, os valores culturais, e o ganho secundário.¹⁶

Os fatores neuro - hormônio - químicos também fazem parte, junto com os biológicos, psicológicos e comportamentais, da complexa síntese que define a dor.¹⁷ A relação entre estímulo psicossocial e a resposta endócrina foi explorada nos anos 70-80, e a Psiconeuroendocrinologia se estabeleceu como disciplina.¹⁸ Posteriormente este termo evoluiu para Psiconeuroimunoendocrinologia, por revelar a inter-relação entre estes sistemas, ligação esta que explicaria a associação encontrada, na prática clínica, entre estresse psicológico e infecção, e a associação encontrada entre depressão e uma menor resistência à infecção e à propensão ao desenvolvimento, morbidade e mortalidade por câncer.¹⁹

Quanto aos mecanismos da dor, estamos hoje cientes da possibilidade de ausência de dor na presença de um estímulo nocivo, da percepção de dor na ausência de um estímulo nocivo e da manutenção da dor mesmo após o desaparecimento deste, quando a resposta de dor na ausência do estímulo que a originou, tornar-se - ia uma resposta a diversos estímulos semelhantes ou não ao original, encontrando uma maneira de se manifestar. Só não se sabe por que isto acontece, e por que com algumas pessoas sim e com outras não.²

Estudos sobre a *dor fantasma* revelaram que o cérebro é capaz de gerar qualquer tipo de experiência provocada normalmente por um estímulo sensorial, e que esta dor poderia aumentar

devido a problemas psicológicos, excitação ou depressão dos pacientes, sendo possível, ainda, associar um estado de bem-estar à diminuição da dor.²⁰ Embora a etiologia da *dor fantasma* seja desconhecida, supõe-se haver uma memória somato-sensorial que não se localiza especificamente em uma região do cérebro, mas envolve, sim, uma complexa interação de redes neurais no cérebro.²¹

Ora, mas já na 1ª metade do século XX Freud²² acreditava que os estados afetivos, como a dor ou a ansiedade, seriam uma reprodução de um evento antigo (experiências traumáticas primevas) que representaria uma ameaça de perigo, uma vez que paralisaria a função reguladora do princípio de prazer. Para ele, a partir do momento em que uma experiência dolorosa primeva se gravasse no psiquismo, ao ocorrer uma situação semelhante, por mais parcial que fosse, os estados afetivos precipitados pela antiga experiência dolorosa seriam revividos como símbolos mnêmicos.

A resposta consensualmente confiável para esta e outras questões ainda está por vir, mas atualmente concorda-se que múltiplos fatores em diversas esferas contribuem, todos, para o desenvolvimento das síndromes de dor crônica, que as vias da dor são a sensação, a transmissão, a percepção e a reação, e que as medidas de sensibilidade são individuais, assim como todos os demais mecanismos de dor. Esta *subjetividade* que permeia tais mecanismos leva-nos a rejeitar a existência de uma verdade quanto à etiologia da dor, sua manutenção e a eficácia de seu tratamento.²

Antes mesmo da mudança de paradigma advinda no século XX, a filosofia kantiana do fim do século XVIII já havia distinguido o objeto em si (objeto "real"), que é inatingível, do objeto como ele aparece (objeto percebido e interpretado individualmente), este sim por cada um cognoscível.²³ E a Psicanálise, por sua vez, advertiu ser possível que um desejo ou uma ameaça sejam tão fortemente experimentados a ponto de serem reconhecidos, pelo indivíduo, como fatos reais. Para o psicanalista contemporâneo Nasio,²⁴ a dor resulta de uma dupla percepção: uma que é externa, somato-sensorial, voltada para captar a sensação dolorosa, e outra que é interna, somato-pulsional, voltada para captar o transtorno psíquico que se segue após a primeira.

Não se pode dizer o que é realidade absoluta, já que as diversas imagens (perceptivas, evocadas a partir de um passado real e evocadas a partir de planos para o futuro) são construções do cérebro, sendo reais para quem as têm. As imagens mentais seriam construções momentâneas, tentativas de réplica de padrões que já foram experienciados, e o que seria armazenado não seria a imagem em si, mas um meio de reconstruir um esboço dessa imagem.⁵

Ao fazermos um diagnóstico devemos nos lembrar que, sendo a essência do objeto de observação, o objeto em si, inatingível, não existe objeto natural, mas sim cultural, histórico e que as ciências que visam um saber sobre o homem originaram-se do desejo de exercer um saber-poder ligado à necessidade de vigilância e controle sócio-político, utilizando-se hoje do exame do mesmo modo como um dia a Inquisição utilizou-se da confissão.²⁵

O profissional deve, pois, ficar atento aos próprios conteúdos internos, ao seu "jeito de ser", aos seus preconceitos e expectativas, e ao estado de humor que apresenta no momento do atendimento ao paciente, posto que também ele influencia, sem porém determinar, os caminhos da dor daqueles de quem cuida.²

COMUNICAÇÃO E MENSURAÇÃO DA DOR

A forma de comunicação da dor dependerá de fatores, tais como: idade do paciente, sexo, estrutura de personalidade, funções cognitivas, história pessoal, contexto sócio-familiar e de dor, estado afetivo e condições psico-orgânicas do momento. Acredita-se que a comunicação da dor dependerá ainda, diretamente, da *qualidade do ouvinte*,² da disponibilidade real e sincera de escuta, da comunicação inequívoca, pelo ouvinte ao paciente, de sua determinação inarredável em dele cuidar.

Para medir a presença e a severidade da dor, é preciso considerar o auto-relato, as observações clássicas, e também outras variáveis como depressão, ansiedade, o significado da dor para o paciente, o seu suporte familiar e seus possíveis receios quanto a incomodar ou levar o seu médico

a desistir do tratamento, pela fantasia de progressão de doença, caso seja confessado um aumento de sua dor.²⁶

Como nenhum parâmetro isolado pode ser fidedigno, atualmente procura-se fazer uma *mensuração combinada* da dor do doente, considerando-se: o auto-relato; como o paciente percebe e comunica a sua dor; crenças, fantasias e expectativas (do paciente, de seus familiares e da equipe de tratamento) relacionadas à esta dor; a história pessoal; o contexto sócio - familiar; as alterações afetivas, sociais, familiares e comportamentais; o relato da família; o comportamento e a história de dor; a postura corporal; a mímica facial; os sinais fisiológicos; os marcadores biológicos; as escalas específicas e qualquer outra forma de expressão encontrada. Sabemos, ainda, que cada pessoa vai perceber, reagir e elaborar sua dor de forma particular e assim, o ser humano estará sempre surpreendendo, desafiando os saberes e reformulando novas teorias e técnicas.²

A Escala Análogo- Visual de Dor (EAV),²⁷ que por suas limitações é muitas vezes pouco utilizada e/ou compreendida, é um importante instrumento na mensuração da dor crônica, pois ajuda o paciente a compreender melhor quando e quais fatores influenciam a sua percepção da dor, levando-o, ainda, a um maior *comprometimento*² com as informações que fornece, uma vez que estas serão sempre parâmetros para a avaliação da adequação do tratamento. Muitas vezes encontra-se resistência do paciente a este método, sendo necessário que ele compreenda bem os objetivos e confie que a intenção do profissional é tratá-lo eficaz e continuamente e que este não desistirá de manter seu tratamento, no caso de significante melhora, nem ficará decepcionado e/ou aborrecido desistindo de tratá-lo, no caso de pouca ou nenhuma resposta. Para tornar-se uma linguagem confiável, a EAV deveria ser utilizada de forma consensual pela equipe, preferencialmente com as respostas da dor referida no momento da consulta e com as respostas da "dor em média" relatadas pelo paciente, sinalizando-se, em ambos os casos, as condições afetivas e de medicação.²

Vale ressaltar a necessidade de reorientação periódica a pacientes e/ou familiares sobre vários aspectos que envolvem o tratamento farmacológico, desde os efeitos colaterais, receios e preconceitos, às demais e inúmeras fantasias e dificuldades que levam ao uso irregular da medicação, comprometendo o sucesso do tratamento. Somente após algumas consultas psicológicas é que foi possível compreender o motivo pelo qual a medicação adequada não produzia o efeito esperado em P., um homem beirando os 40 anos. Segundo o paciente, o que demandava a necessidade que seu corpo tinha da medicação anti-álgica era o câncer que tinha. No seu modo de ver, se ingerisse os remédios que "ele" (o câncer) necessitava, só estaria fortalecendo o tumor, "alimentando-o". Sendo assim, não apenas recusava a medicação, como sentia-se vitorioso na luta diária contra o câncer, sendo a dor insuportável o preço que deveria pagar para tanto.

Observa-se que alguns pacientes, sobretudo as crianças, os adolescentes e os idosos, muitas vezes podem levar a erros de julgamento ocasionados por problemas na comunicação, justificados pelos motivos mais variados e já classicamente reconhecidos e descritos, como a supervalorização, a desvalorização e a negação da dor. Gostaríamos aqui de incluir o problema da *omissão* da dor. X., uma menina de sete anos, hospitalizada em estado bastante grave, aguardava a remota possibilidade clínica de ser elegível para iniciar tratamento quimioterápico. Seu comportamento era de total isolamento, cobrindo-se com o lençol de seu leito até à cabeça, em posição fetal, e reagindo agressivamente a qualquer tipo de aproximação feita, até pelos familiares. Recusava comida, banho, brinquedos, visita, e todo e qualquer procedimento médico e/ou de enfermagem de rotina, chorando e gritando de tal forma que por vezes impedia a realização dos mesmos. Quando por nós abordada, X. revelou que sentia "dor muito forte", e ao ser questionada quanto ao motivo pelo qual não havia comunicado a sua dor, ela respondeu, com raiva: "*Eu já falei um monte de vezes e ninguém faz nada!*" X. estava, sim, medicada, mas não a contento, e assim perdera a confiança em todos à sua volta, sentindo-se sozinha e desamparada, *desistindo de solicitar ajuda*. Uma vez psicologicamente acompanhada e tendo sua dor controlada, X. começou a reagir, a sorrir, e, "*curiosamente*", a melhorar a olhos vistos, adquirindo os sinais clínicos necessários para iniciar seu tratamento oncológico.²

Em estudo²⁸ realizado para determinar se haveria diferença, nos pacientes oncológicos externos,

entre a percepção que o paciente tinha de sua dor e a percepção que seus familiares tinham acerca de sua dor quanto à intensidade, duração, estado de humor e qualidade de vida, concluiu-se que os pacientes oncológicos que têm percepção de dor diferente da do seu familiar tendem a ter, dentre outros sintomas, mais distúrbios de humor, mais fadiga, e menos bem-estar psicológico e interpessoal. E seus familiares têm níveis de depressão e tensão aumentados, sendo que 30% sentiu incapacidade de lidar com a dor do paciente, enquanto 22% sentiu grande estresse devido ao sofrimento do paciente.²⁸ Obviamente lembramos aqui que percepções incongruentes por parte da equipe também resultam em problemas no tratamento.

Na avaliação do paciente com dor crônica, deve-se, ainda, ficar atento tanto à co-morbidade quanto ao diagnóstico diferencial entre dor e outras síndromes de características predominantemente orgânicas e/ou psicológicas. Pesquisa com pacientes com dor crônica demonstrou que o aumento da duração da dor favorecia a depressão, e que os pacientes deprimidos tinham aumento da percepção de dor, menos tolerância à dor e beneficiavam-se menos do tratamento.²⁹

DOR EM PACIENTES ONCOLÓGICOS

A dor em câncer pode ser causada pela doença, à ela relacionada, resultante de procedimentos diagnósticos e/ou de tratamento, ou ainda causada por um transtorno concorrente. A prevalência de dor crônica é de 30 a 50% nos pacientes em tratamento oncológico para tumores sólidos, subindo para 70 a 90% naqueles com doença avançada no momento do diagnóstico.³⁰

As neoplasias são, no Brasil, a 2ª causa de morte e o Instituto Nacional de Câncer - INCA/MS³¹ estimou que o ano de 2003 apresentaria 402.190 novos casos de câncer, doença que, como vimos, associa-se em algum momento à dor. Deste montante 267.980 incidiriam na região sudeste, onde está localizada a cidade do Rio de Janeiro, sede da Clínica de Dor do INCA, que é O INCA é uma das poucas instituições brasileiras a manterem um Centro Multidisciplinar de Dor nos moldes da IASP e portanto de referência nacional.

Segundo a Organização Mundial da Saúde – OMS,³² a dor é passível de controle em cerca de 90% dos pacientes. Entretanto, ainda nos dias de hoje, na maioria das unidades de saúde, falta conhecimento, habilidade e até interesse no manejo da dor e muitas vezes os esforços daqueles que empenham-se no tratamento adequado esbarram nos preconceitos de seus colegas e da população em geral, e em questões de cunho político, econômico e social.

Embora a incidência e a mortalidade por câncer continue a crescer, os países em desenvolvimento investem muito nos esforços curativos e pouco e inadequadamente nos cuidados paliativos, quando uma grande maioria já apresenta doença incurável à época do diagnóstico.³³

O câncer por si só já implica na perda de energia, amigos, e saúde e a dor não aliviada gera ansiedade e sintomas depressivos, agravando tais perdas e prejudicando as funções cognitivas, as atividades diárias e sociais e o sono, que é interrompido pela dor em 58% dos pacientes.³⁴

As intervenções não - farmacológicas, como as técnicas psicológicas, a acupuntura, a fisioterapia, a RXT e a cirurgia, dentre outras, embora muito importantes no tratamento do paciente com dor oncológica, são raramente indicadas e dificilmente disponibilizadas pelos centros de tratamento oncológico.³⁵

Algumas dores crônicas são mais dificilmente controláveis, em determinado paciente, fazendo-se necessário que ele tenha que conviver com ela, em algum nível, e com as limitações por ela trazidas. Uma maior aceitação de sua dor leva o paciente a conhecê-la e controlá-la melhor, esforçando-se para ter uma vida satisfatória apesar dela. Isto implica em relatos de dor de intensidade mais baixa, menos ansiedade e sintomas depressivos e menos incapacidade física e psicossocial.³⁶

A experiência de dor crônica é estressante tanto para o paciente quanto para seus familiares, amigos, cuidadores e também para a equipe que o trata. Uma vez que o sistema familiar funciona de acordo com padrões e regras próprios, quando um membro adoce toda a organização deste

sistema é abalada, "adoecida", compelida a mudanças muitas vezes complicadas que podem ser difíceis de elaborar. A despeito da multiplicidade de modalidades de tratamento que um Centro Multidisciplinar de Dor possa oferecer, é o familiar, o cuidador, quem se responsabiliza, em grande parte dos casos, pela administração da medicação e pelo oferecimento de outras medidas que aliviam a dor, pelo transporte do paciente, inclusive para a realização do tratamento, pelo seu bem estar físico e psicológico. Cabe à equipe orientar os familiares/cuidadores do paciente, e se preciso tratá-los psicologicamente, formando uma aliança de mútua confiança e divisão de responsabilidades e buscando identificar e solucionar problemas por eles enfrentados e/ou criados.²

É preciso não apenas demandar, mas também viabilizar mudanças. A percepção e/ou a reação do adulto, e principalmente da criança e do adolescente, à sua dor, dependerá não somente de si mesmo e de sua família, como já foi visto, mas também do ambiente hospitalar, da rotina hospitalar e da equipe terapêutica. Pequenas modificações e grandes mudanças devem ser consideradas, em micro e macro escalas, para realmente tratar um indivíduo que tem dor.²

O TRATAMENTO DO DOENTE ONCOLÓGICO COM DOR

Considerando que sentir dor *não é* natural, ainda que compreensível, e que o paciente tem o direito de não sentir dor, devemos agrupar esforços no sentido de aliviar e controlar a sua dor, sabendo-a múltipla e dinâmica e adequando periodicamente o tratamento oferecido.²

Os pacientes com dor teriam seis necessidades universais: conforto, evitação das reações adversas, preservação das atividades funcionais diárias, prevenção da recaída, qualidade de vida satisfatória e confiança renovada, sendo seis os princípios do manejo de dor: respeito ao paciente e à dor, saber quando tratar a dor, tratar cedo e agressivamente a dor, tratar as causas subjacentes à dor, tratar os aspectos psicológicos da dor, e a abordagem multidisciplinar.³⁷

O paciente oncológico pode apresentar também dor aguda, muitas vezes provocada por diagnóstico e/ou procedimento terapêutico, sendo importante a analgesia inclusive preventiva tanto desta quanto da dor crônica, procurando identificar e minimizar efeitos colaterais do tratamento em todos os aspectos (fisiológico, funcional, cognitivo, social, psicológico). Em caso de dor crônica, todas as demais terapias não farmacológicas são necessárias no esforço conjunto de atender, dentro do possível, às expectativas do paciente promovendo maior alívio, conforto e funcionalidade.²

Ao acolher e compreender a dor do paciente, o psicólogo da equipe o ajuda a identificar as influências da dor na sua vida e as influências internas e externas na manutenção da dor. Ao se trabalhar a identidade, a auto-imagem corporal, a auto-estima e a autonomia do paciente, amplia-se o foco levando-o a ver além da sua dor e da sua doença, facilitando a elaboração de seus novos limites e possibilidades através de ressignificações e redirecionamentos, sinalizando os seus recursos adaptativos internos e estimulando o fortalecimento de suas relações interpessoais, sociais, familiares e profissionais ou escolares.²

Como o indivíduo é singular, não se pode pretender que responda da mesma forma às intervenções externas, nem tão pouco que mantenha uniformemente suas respostas a longo prazo. Tratar um paciente requer não somente as considerações biológicas e psicológicas como também as familiares, sociais, econômicas e aquelas que estão nas relações estabelecidas entre os sistemas envolvidos: o indivíduo e seu universo e o sistema de saúde e de tratamento, com todas as suas múltiplas variáveis. Não basta tratar a dor, mas também o paciente e, além dele, os sistemas que com ele interagem.

Não se pode traçar aqui as várias dificuldades encontradas no empenho de um tratamento adequado, pois para isto deve-se abordar desde os preconceitos ainda existentes entre nós até a política governamental, mas é preciso atenção especial para a urgência de mudanças na avaliação da dor em crianças e idosos, que, por dificuldades de comunicação inerentes à idade ou a problemas subjacentes, têm sua dor muitas vezes confundida com "manha", "cansaço", "incômodo" ou "tristeza", deixando assim de receber tratamento e controle de sintomas devidos.² Os adolescentes vivem, por sua vez, questões concernentes à esta peculiar fase do

desenvolvimento humano, oscilando entre a súbita maturidade, a infantil dependência e a "rebeldia" na tentativa de diferenciação independência, podendo utilizar-se, perigosamente, de aspectos relativos à sua doença e/ou à sua dor como parte deste natural exercício de busca de identidade própria.²

Somente em dezembro de 1998 houve um consenso³⁸ quanto ao manuseio da dor em crianças, preconizando também para elas o sério e adequado tratamento farmacológico e não farmacológico. Para tanto, é fundamental observar os familiares e cuidadores no trato com os doentes e ouvir suas considerações, mas o profissional deve ainda identificar suas próprias dificuldades e tentar superá-las. Perceber ou ter que aceitar que alguém, sobretudo uma criança, um jovem, ou um idoso sofre de profunda dor e espera por cuidados que são sabidamente limitados é difícil também para o profissional que, quando impotente, não consegue evitar seu próprio sofrimento. Por isto pode-se dizer que a dor do paciente oncológico não é somente dele, mas é sistêmica: é também de seu universo familiar, social, e de todos que dele cuidam e tratam. É o que podemos chamar de *dor geral*.²

Além dos cuidados que visam o alívio da dor e a promoção da ampla reabilitação do paciente oncológico, em todas esferas de sua vida, é preciso atenção aos cuidados paliativos, que devem começar desde o diagnóstico de doença avançada até a fase final de vida. O conceito de *dor total* foi cunhado em 1964 por Cicely Saunders para mostrar que a dor em câncer era física, emocional, social e espiritual, sendo posteriormente acrescentadas a dor interpessoal, a familiar e a financeira.³⁹

Deve-se distinguir tratamento paliativo de cuidado paliativo. O paciente com dor e doença avançada, mas que ainda é elegível cirurgicamente e/ou para tratamento adjuvante, difere daquele ao qual só é possível oferecer algum tipo de conforto, mas nenhuma esperança de controle da doença. Parece-nos que o "paciente tratável" investe mais em sua "melhora", mas também é mais investido, tanto pela equipe quanto pelos familiares. Parece que o profissional "esquece" e ele "não acredita" no caráter paliativo do tratamento, que só ficará claro quando ele receber o "carimbo" de "fora de possibilidades terapêuticas atuais", o carimbo da desistência médica e/ou institucional em tentar reverter ou conter o avanço da doença, quando então cessarão os tratamentos, exceto os cuidados clínicos, os de enfermagem e aqueles oriundos de outras categorias profissionais. Este é um momento especialmente delicado para todos. Congruentemente com este "paciente cuidável", geralmente desmotivado, que está em fase final de doença, a resistência da equipe, e a dos familiares, parece ir diminuindo. Provavelmente seja este um mecanismo natural de defesa, pois começa-se a elaborar a idéia da separação, pela morte, antes mesmo dela chegar. E isto ocorre de várias maneiras, desde o luto emocionadamente antecipado, quando o profissional lamenta o estado do doente referindo-se a ele como se já estivesse morto, até atitudes que à primeira vista poderiam sugerir certa frieza ou alienação. Quanto aos doentes, há os que preferem estar rodeados por parentes e amigos e os que optam pelo isolamento, pelo recolhimento paulatino da vida. É preciso haver compreensão e respeito pelas diferenças, deles e nossas, sem contudo esquecer que o paciente ainda, ou agora, sente dor, mesmo que muitas vezes já não consiga voluntariamente expressá-la. E sente angústia e medo. Assim como aqueles que o rodeiam. E, resguardadas as proporções, como todos nós.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Para Freud⁹ dor, luto e ansiedade seriam reações à uma perda ou à uma ameaça de perda de um objeto de amor, ou ainda à perda do amor deste objeto. Nasio²⁴ acrescenta que o objeto de amor pode ser a própria pessoa (auto - estima), ou partes do corpo, ou uma outra pessoa, isto não importa, pois a amputação brutal de qualquer desses objetos amados trará uma desarmonia psíquica traduzida por dor, não havendo distinção entre dor física e dor psíquica, posto que "a dor é um fenômeno misto que surge no limite entre corpo e psíqué".

Finalizando, parece ser importante pesquisar a amplitude de fatores que contribuem para a experiência da dor, e as influências que ela exerce na vida da pessoa e em todos à sua volta. A doença e/ou a dor já não são mais, isoladamente, o alvo do tratamento. Deve-se entrelaçar diversos saberes ampliando o foco de atenção e cuidados para além do paciente, a família que dele cuida e a equipe que dele trata.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Cancer pain, palliative care and the world health organization: 2000-2002 priorities. Geneva, 1999.
2. Miceli A V P. Dor crônica e subjetividade em oncologia. *Revista Brasileira de Cancerologia*, 2002; 48(3): 363-373.
3. Caton D. "The poem in the pain": The social significance of pain in western civilization. *Anesthesiology* 1998; 81:1044-1052.
4. Foucault M. *Vigiar e Punir*. Petrópolis: Vozes, 1983.
5. Damásio A R. *O erro de Descartes*. Rio de Janeiro: Companhia das Letras, 2000.
6. Eisenberger NI, Lieberman MD, Williams KD. Does rejection hurt? An fMRI Study of Social Exclusion. *Science* 2003; 302: 290-292.
7. Freud S. *Projeto para uma psicologia científica*. Rio de Janeiro: Imago, Obras Completas, Vol.I, 1976.
8. Freud S. *Além do Princípio de Prazer*. Rio de Janeiro: Imago, Obras Completas, vol.XVIII, 1976.
9. Freud S. *Inibições, Sintomas e Ansiedade*. Rio de Janeiro: Imago, Obras Completas, vol.XX, 1976.
10. Kowács MJ, Carvalho VA. Qualidade de vida em pacientes com câncer. In: Nascimento- Schulze CM(Org.). *Dimensões da dor no câncer*. São Paulo: Robe Editorial, 1997.
11. Gamsa A. The role of psychological factors in chronic pain. A half century of study. *Pain* 1994; 57: 5-15
12. Watzlawick P. *Pragmática da comunicação humana*. São Paulo: Cultrix, 1972.
13. Rapizo R. *Teoria sistêmica de família*. Rio de Janeiro: Instituto Noos, 1996.
14. Maturana H. *Emociones y Lenguaje en Educación y Política*. Santiago: Pedagógicas Chilenas, 1990.
15. International Association for the Study of Pain (IASP). Classification of chronic pain. Description of pain syndromes and definition of pain terms. *Pain* 1986; suppl. S3.
16. Verhaak PFM, Kerssens JJ, Dekker J, Sorbi MJ, Bensing JM. Prevalence of chronic benign pain disorder among adults: a review of the literature. *Pain* 1998;77: 231-239.
17. Cailliet R. *Dor: mecanismo e tratamento*. Porto Alegre: Artmed, 1999.
18. Biondi M, Picardi A. Psychological stress and neuroendocrine function in humans: the last two decades of research. *Psychotherapy and Psychosomatics* 1999;68:114-150.
19. Caetano D, Caetano SC, Krämer MH. *Psiconeuroimunoendocrinologia*. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria* 1999; 48(7): 307-314.
20. Melzack R, Loeser RJ. Phantom body pain in paraplegics: evidence for a central " pattern generating mechanism for pain". *Pain* 1978; 4: 195-210.
21. Portenoy RK. *Dor neuropática*. In: Kanner R. *Segredos em Clínica de Dor*. Porto Alegre: Artmed, 1998.
22. Freud S. *Novas Conferências Introdutórias Sobre Psicanálise*. Rio de Janeiro: Imago, Obras Completas, vol.XXII, 1976.
23. Japiassu H. *Introdução ao Pensamento Epistemológico*. Rio de Janeiro: Francisco Alves, 1977.
24. Nasio JD. *O Livro da Dor e do Amor*. Rio de Janeiro: Jorge Zahar, 1997.
25. Foucault M. *A verdade e as formas jurídicas*. In: *Cadernos da PUC-RJ*, 1979.
26. Cleeland CS. The impact of pain on the patient with cancer. *Cancer* 1984; 54: 2635-2641.
27. Clarke WC, Kashani A, Clark SB. *A mensuração da dor*. In: Kanner R. *Segredos em Clínica de Dor*. Porto Alegre: Artmed, 1998.
28. Miaskowski C, Zimmer EF, Barret, KM, Dibble SL, Walhagen M. Differences in patients and family caregivers perceptions of the pain experience influence patient and care giver outcomes. *Pain* 1997; 72: 217-226.
29. Averill PM, Novy DM, Nelson DV, Berry LA . Correlates of depression in chronic pain patients: a comprehensive examination. *Pain* 1996; 65: 93-100.
30. Lesage P, Portenoy RK. Trends in cancer pain management. *JMCC* 1999; 6(2): 136-145. Moffit Cancer Center & Research Institute.
31. INCA, MS. *Estimativas da incidência e mortalidade por câncer no Brasil*. Ministério da Saúde – Instituto Nacional de Câncer, Brasil, 2003.
32. World Health Organization (WHO). *Cancer Pain Relief: With a Guide to Opioid Availability*. Genebra, 1996.
33. Stjernswärd J. *Palliative Medicine - a global perspective*. Oxford Textbook of Palliative Medicine, Oxford University Press, 1993.
34. Strang P. Cancer pain - A provoker of emotional, social and existencial distress. *Acta Oncológica* 1998; 37 No 7/8 : 641-644.
35. Zaza C, Sellick SM, Willan A, Reyno L, Browman GP. Health care professionals familiarity with non-pharmacological strategies for managing cancer pain. *Psycho-Oncology* 1999; 8: 99- 111.
36. McCracken LM. Learning to live with the pain: acceptance of pain predicts adjustment in persons with chronic pain. *Pain* 1998; 74: 21-27.
37. Katz WA. The needs of a patient in pain. *The American Journal of Medicine* 1998; 105(1B): 25-75.
38. WHO - IASP. *Pain in Children with Cancer: the World Health Organization – IASP Guidelines*. Cancer Pain Release, 1999.

Schisler EL. O conceito da dor total no câncer. In: Nascimento-Schulze CM.(Org), *Dimensões da dor no câncer*. São Paulo: Robe Editorial, 1997.