
Antiinflamatórios aliviam ou não a dor neuropática?

Larissa Garcia Pinto *

A dor é um dos principais problemas da nossa sociedade, uma vez que leva a uma breve ou, até mesmo, permanente incapacitação de milhões de pessoas, trazendo alto custo financeiro e social. Dentre as diversas condições em que ocorrem estados dolorosos, os quadros de neuropatia estão entre os mais desafiadores quanto ao tratamento.

A Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP) define a dor neuropática como sendo “a dor iniciada ou causada por uma lesão ou disfunção primária no sistema nervoso”. A dor neuropática é causada por lesões no sistema nervoso periférico (SNP, nervos periféricos) ou no sistema nervoso central (SNC, cordão espinal e tálamo), podendo ser induzida de diversas formas: por meio de um trauma (lesão na medula, acidente vascular cerebral), condições patológicas (neuropatia diabética, neuropatia associada ao HIV, câncer) e cirurgias de grande porte (amputações - dor do membro fantasma). A dor neuropática pode se manifestar como dor espontânea, a qual é descrita como: afritiva, sensação de pontadas, formigamento e queimação. Além disso, também é caracterizada por dor provocada por estímulos não nocivos (alodinia tátil), hiperalgesia a estímulos mecânicos e baixas temperaturas.

O tratamento da dor neuropática ainda é um desafio porque muitos pacientes tratados não sentem alívio suficiente da dor, como relatado a partir da experiência clínica e do resultado de ensaios clínicos. Essa dificuldade de tratamento pode ser resultado da heterogeneidade dos mecanismos da dor neuropática e, frequentemente, da coexistência de dois aspectos da dor crônica: o psicológico e o emocional.

As terapias utilizadas para o controle da dor neuropática, em geral, são tratamentos voltados para a diminuição da atividade neuronal, e deixam a desejar quanto à sua eficácia. Deste modo, uma melhor compreensão da dor neuropática e da interpretação dos mecanismos fisiopatológicos em sinais sensoriais pode contribuir com uma abordagem terapêutica mais eficaz e específica.

Dentre os medicamentos mais utilizados no tratamento da dor neuropática podemos destacar os antidepressivos (como os inibidores da recaptção de serotonina e noradrenalina), bloqueadores de canais de sódio, opióides, antagonistas dos receptores NMDA, anticonvulsivantes (pregabalina, gabapentina), além de tratamentos alternativos, como medidas neurocirúrgicas, bloqueio anestésico, bem como fisioterapia, terapia psicológica e ocupacional que ajudem o paciente a conviver com a dor e ter recuperação funcional. Uma classe de medicamentos que gera grande discussão quanto a sua eficácia no tratamento da dor neuropática, são os antiinflamatórios não-esteroidais (AINES), uma vez que a importância do componente inflamatório nesta patologia é bastante controversa.

Diversos estudos demonstram que uma intensa reação inflamatória é provocada após a lesão do nervo, sendo caracterizada pela presença de diversas células (macrófagos, neutrófilos, linfócitos, células de Schwann, astrócitos), as quais contribuem para que axônios que sofreram decomposição da bainha de mielina sejam removidos e ocorra produção e liberação de mediadores inflamatórios, um evento conhecido como degeneração Walleriana. A presença de mediadores inflamatórios como citocinas, quimiocinas, PGE2, ATP e fatores de crescimento (NGF, GDNF) ativam e/ou sensibilizam os nociceptores, contribuindo para o desenvolvimento da hiperalgesia em resposta a injúria do nervo. Assim, a neuro-inflamação mediada pela ativação de células da glia, do sistema imune periférico e a produção de mediadores pró-inflamatórios por estas células são fatores essenciais para o desenvolvimento da dor neuropática. Uma vez que o componente inflamatório parece ser importante no desenvolvimento da neuropatia, o controle da dor neuropática com a classe de medicamentos que inibe a produção e/ou o efeito destes mediadores pode ser bastante útil.

A crença de que os AINES não são eficazes para o tratamento da dor neuropática é tão amplamente presente que as orientações atuais de tratamento da dor neuropática não mencionam esta classe de medicamentos, ou simplesmente afirmam que as provas de sua eficácia são limitadas ou inexistentes. No entanto, trabalhos recentes têm demonstrado que pacientes com dor neuropática estão mais propensos a utilizar AINES do que os medicamentos com eficácia bem estabelecida. De fato, estudos realizados em mais de 50 mil pacientes com diferentes tipos de dor neuropática nos EUA e Holanda, relataram que em torno de 40% usavam AINES. Além disso, em outro estudo realizado em seis países europeus os médicos relataram prescrever AINES especificamente para o tratamento da dor neuropática para 43% dos seus pacientes.

Existem algumas explicações para essa falta de consenso entre os especialistas e pacientes sobre a eficácia desta classe de medicamentos para o tratamento da dor neuropática. Primeiro, é possível que os AINES sejam realmente eficazes para o tratamento da dor neuropática, mas os poucos ensaios clínicos que tenham examinado diretamente sua eficácia não foram suficientemente sensíveis e os especialistas em dor observaram pacientes refratários a esse tratamento. Além disso, sabe-se que muitos pacientes com neuropatia apresentam dor “leve” e que o tratamento com analgésicos é suficiente, assim muitas vezes estes não procuram o médico sem necessidade de prescrição. Outro ponto que se deve destacar é o fato de que a dor “leve” responde aos AINES, mas a dor neuropática moderada e a grave, que é mais provável de ser tratada pelos especialistas em dor, não. Por último, muitos pacientes com dor neuropática, especialmente aqueles que são mais velhos, têm condições de co-morbidade de dores crônicas, como osteoartrite (OA), e é possível que muitos já utilizem AINES para estas condições e não para a dor neuropática.

Assim, diversos estudos vêm sendo realizados tanto em modelos animais como ensaios clínicos em pacientes com o intuito de esclarecer a real eficácia dos AINES no tratamento da dor neuropática. Em modelos animais de neuropatia, foi observado que após lesão do nervo periférico ocorre uma hipersensibilidade sensorial que se desenvolve poucos dias após a lesão, persistindo durante semanas. Esta hipersensibilidade foi inibida pelo tratamento com indometacina e meloxicam. Contudo, um ponto importante que deve ser considerado é a duração do tratamento com os AINES. Por exemplo, foi observado que a hipersensibilidade mecânica após ligação do nervo espinhal foi reduzida após o tratamento com indometacina imediatamente e um dia após a lesão, mas não após duas semanas, sugerindo que a COX espinhal pode ter um importante papel no desenvolvimento, mas não na manutenção da dor neuropática. Em um estudo clínico duplo-cego em pacientes com dor neuropática foi relatado que o tratamento com ibuprofeno (600mg, 4 vezes ao dia) reduziu os sintomas de neuropatia, isto é: calor, frio, dor aguda, formigamento por até 4 semanas após o início do tratamento. Em outro estudo, o contrário foi observado: pacientes que receberam uma dose única de 800mg de ibuprofeno não tiveram alívio da dor após 6 horas. Ainda, em um ensaio clínico com pacientes com neuropatia pós-herpética foi observado que administração de indometacina e aspirina, mas não diclofenaco por via tópica apresentaram eficácia analgésica.

De fato, foi publicada recentemente uma revisão no periódico *Pain* onde os autores observaram que existem realmente discrepâncias quanto à eficácia dos AINES tanto em modelos animais como em ensaios clínicos. Contudo, os efeitos benéficos mostrados em alguns estudos usando modelos animais, juntamente com os resultados positivos em alguns ensaios clínicos em humanos, sugerem que a hipótese de que os AINES têm um efeito benéfico em pacientes com dor neuropática permanece viável. Infelizmente, a pergunta que dá título a este editorial ainda não pode ser respondida de modo preciso. Deste modo, ainda são necessários mais estudos tanto em modelos animais como ensaios clínicos em humanos para que seja possível comprovar a eficácia, estabelecer estratégias de tratamento e assim recomendar o uso dos AINES no controle da dor neuropática.

Referências

- Baron R, Binder A, Wasner G. *Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment*. Lancet Neurol 9 (2010) 807-19 9 (2010) 807-19.
- Ji RR, Strichartz G. *Cell signaling and the genesis of neuropathic pain*. Sci STKE 252 (2004).
- Scholz J, Woolf CJ. *The neuropathic pain triad: neurons, immune cells and glia*. Nat Neurosci 10 (2007) 1361-8.
- Thuong Vo, Andrew S.C. Rice, Robert H. Dworkin. *Non-steroidal anti-inflammatory drugs for neuropathic pain: How do we explain continued widespread use?* Pain 143 (2009) 169–171.
- Woolf CJ, Mannion RJ. *Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management*. Lancet 353 (1999) 1959-64.

* Farmacêutica, Doutoranda do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP