
Revisão sobre a conduta clínica no tratamento farmacológico da dor neuropática**Joice Maria da Cunha ***

(Este editorial foi baseado na publicação PAIN CLINICAL UPDATES pela Associação Internacional para Estudo da Dor - IASP, volume XVIII, número 9)

A dor de origem neuropática resulta de uma lesão ou disfunção do sistema somatosensorial. Dentre as causas mais comuns de dor neuropática estão a polineuropatia associada ao diabetes, neuralgia pós-herpética, neuralgia do trigêmeo, dor central pós-acidente vascular cerebral e lesões do cordão espinal. Dados epidemiológicos apontam que esse tipo de dor é bastante prevalente, atingindo, por exemplo, cerca de 8% da população geral da Europa. No Brasil, é descrito que dos 11 milhões de pacientes diagnosticados com diabetes em 2007, pelo menos 10% apresentam como comorbidade a dor de origem neuropática. Essas estatísticas crescem quando se trata dos pacientes que sofreram lesão medular, por exemplo, os quais apresentam dor neuropática em cerca de 70% dos casos.

Embora bastante comum, o tratamento das chamadas dores de origem neuropática representa ainda um desafio para os profissionais da saúde, apesar das diversas tentativas de abordagens terapêuticas adotadas.

Em recente publicação, a Associação Internacional para Estudo da Dor (IASP) revisa estudos nos quais os tratamentos vigentes foram baseados em estudos recentes envolvendo dores neuropáticas de origem central e, ainda, abre perspectivas para novos tratamentos e novas formas de condução de estudos clínicos. As críticas levantadas pelos autores estão, principalmente, no fato de que a maioria dos estudos clínicos publicados até o momento, embora controlada, testa monoterapias, envolve pacientes com neuralgia pós-herpética ou dor neuropática diabética e restringe os resultados de melhora a uma avaliação global da dor, ignorando, por exemplo, a qualidade da dor.

Em relação aos tratamentos baseados em evidências e indicados para as dores neuropáticas periféricas (neuropatia diabética e neuralgia pós-herpética), a revisão inclui os antidepressivos tricíclicos (imipramina e amitriptilina), os antidepressivos de recaptção seletiva para serotonina-norepinefrina (duloxetina e venlafaxina), anticonvulsivantes (pregabalina e gabapentina), lidocaína tópica e os controversos opióides (tramadol, oxicodona, metadona e morfina). Os opióides fortes como a oxicodona, metadona e morfina apresentam eficácia, de maneira aparentemente bem estabelecida, nas dores neuropáticas periféricas, embora ainda em maiores doses quando comparadas àquelas utilizadas para o tratamento de dor nociceptiva, como dor aguda e crônica pós-cirúrgica. Vale ressaltar, também, que, apesar dos opióides fortes apresentarem efeito na dor neuropática, não há relatos quanto à melhora na qualidade de vida do paciente, nas comorbidades ou nos distúrbios no sono (Attal e cols., 2010). O receio da prescrição dos opióides para uso crônico ainda reside na ocorrência de dependência e mau uso, as quais são descritas em menos de 2,6% dos casos em estudos recentes e no desenvolvimento de hiperalgesia induzida pelos opióides, que consiste no aumento da sensibilidade à dor, o que agrava potencialmente quadros pré-existentes de dor como a neuropática. Por essas razões, os opióides têm sido indicados como tratamentos de segunda ou terceira escolha em todas as condutas para o tratamento farmacológico da dor neuropática. Outros tratamentos farmacológicos são citados na revisão como os antiepiléticos (carbamazepina, topiramato) e a capsaicina tópica, que, devido ao seu efeito de queimação, compromete o estudo controlado cego.

Resumidamente, e segundo a IASP em conjunto com a Federação Européia da Sociedade de Neurologia (EFNS), os antidepressivos tricíclicos, gabapentina, pregabalina e antidepressivos inibidores seletivos da recaptção de serotonina são os

fármacos de primeira escolha para o tratamento da dor neuropática periférica, embora os últimos sejam, segundo a EFNS, mais indicados para dores de origem polineuropática. A aplicação tópica de lidocaína é recomendada para o tratamento da dor associada à neuralgia pós-herpética e para pacientes idosos, cujos tratamentos por via oral podem induzir efeitos colaterais importantes. Entre os fármacos recomendados como de segunda escolha estão os opióides fortes e tramadol.

Considerando dores neuropáticas de origem central, particularmente a dor originada de lesão medular (SCIP) e dor pós-acidente vascular cerebral, a revisão contempla estudos que confirmam grande eficácia da pregabalina no primeiro caso e em menos extensão, no segundo tipo de dor (Rowbothan e cols., 2003). Estudos sugerem ainda os antidepressivos tricíclicos, gabapentina e tramadol para a SCIP (Dworkin e cols. 2010). Quanto aos inibidores seletivos da recaptção de serotonina como a duloxetina, Vranken e colaboradores (2008), em um estudo bem controlado, concluem que, embora a duloxetina melhore quadros secundários como alodinia ao frio, a mesma não apresenta melhora significativa em relação ao placebo nos dois tipos de dor central citados anteriormente. Para o tratamento das neuropatias de origem pós-traumática, a gabapentina tem demonstrado efeito nos distúrbios do sono e conseqüentemente na qualidade de vida do paciente, sem, no entanto, apresentar melhora na intensidade da dor (Gordh e cols., 2008). Em relação à neuropatia associada às infecções por HIV e radiculopatia crônica, a revisão corrobora estudos prévios de que esses tipos de dor não respondem a drogas indicadas para o tratamento de dores neuropáticas de outras etiologias, como amitriptilina, lidocaína tópica, gabapentina e pregabalina e são moderadamente sensíveis ao tratamento com lamotrigina, canabinóides e emplastos de capsaicina.

A revisão ainda traz uma compilação de estudos clínicos que inovam o protocolo experimental, testando a combinação de diferentes drogas ou a comparação, no mesmo estudo, da efetividade de diferentes drogas. Em sua maioria, no entanto, esses estudos são conduzidos em um único centro, com um número pequeno de pacientes e testam drogas da mesma classe farmacológica, particularmente os antidepressivos tricíclicos, os quais se mostraram igualmente eficazes (Dworkin e cols., 2010; Attal e cols., 2010). Alguns, no entanto, comparam o efeito de diferentes classes de fármacos como, por exemplo, morfina de liberação lenta, metadona e antidepressivos tricíclicos. Segundo Raja e cols. (2002), na neuralgia pós-herpética, a morfina induziu o maior efeito no alívio da dor, enquanto a metadona e os antidepressivos tricíclicos tiveram efeito equivalente. Para a dor neuropática diabética, a combinação de gabapentina mais oxicodona mostrou-se mais efetiva quando comparada a gabapentina isolada, e gabapentina mais nortriptilina ou morfina versus monoterapias.

Como terapias emergentes, a publicação indica os emplastos de capsaicina (discutidos amplamente em edições anteriores do DOL, veja os boletins 79/2007, 110/2010 e 118/2010), canabinóides (boletins 04/2000, 38/2003, 80/2007 e 122/2010) e toxina botulínica (boletim 96/2008).

Por fim, a revisão traz um questionamento bastante interessante sobre as possibilidades no que diz respeito ao aumento da efetividade do tratamento farmacológico das dores de origem neuropática, uma vez que mesmo após o surgimento de novas drogas e das diferentes investigações acerca das terapias combinadas, a resposta dos pacientes é ainda modesta. As razões para a baixa efetividade podem ser atribuídas, segundo os autores, ao efeito positivo observado no grupo controle placebo; a não consideração de comorbidades de fundo psicológico nos estudos e, principalmente, pela heterogenicidade das síndromes dolorosas neuropáticas, as quais incluem uma vasta gama de sintomas como, por exemplo, dor em queimação, agulhadas, pontadas e alodinia evocada por toque ou por frio. As soluções apontadas seriam da aplicação de questionários mais específicos, os quais considerem esses sintomas e não meramente uma classificação da dor neuropática segundo

a sua etiologia e uma extensão de testes sensoriais que detectem sinais clínicos. Assim, os efeitos da heterogeneidade patofisiológica das dores neuropáticas seriam minimizados e as respostas clínicas poderiam ser mais positivas.

Referências bibliográficas

- Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T. *EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision*. Eur J Neurol 2010; 17: 1113-e88;
- Dworkin RH, O'Connor AB, Audette J, Baron R, Gourlay GK, Haanpää ML, Kent JL, Krane EJ, Lebel AA, Levy RM, Mackey SC, Mayer J, Miaskowski C, Raja SN, Rice AS, Schmader KE, Stacey B, Stanos S, Treede RD, Turk DC, Walco GA, Wells CD. *Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update*. Mayo Clin Proc 2010; 85(3 Suppl):S3-14;
- Gordh TE, Stubhaug A, Jensen TS, Arnè S, Biber B, Boivie J, Mannheimer C, Kalliomäki J, Kalso E. *Gabapentin in traumatic nerve injury pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over, multi-center study*. Pain 2008; 138: 255-66;
- Raja SN, Haythornthwaite JA, Pappagallo M, Clark MR, Trivison TG, Sabeen S, Royall RM, Max MB. *Opioids versus antidepressants in postherpetic neuralgia*. Neurology 2002; 59: 1015-21;
- Rowbotham MC, Twilling L, Davies PS, Reisner L, Taylor K, Mohr D. *Oral opioid therapy for chronic peripheral and central neuropathic pain*. New Engl J Med 2003; 348: 1223-32.
- Vranken J, Hollmann MW, van der Vegt MH, Kruis MR, Heesen M, Vos K, Dijkgraaf MG. *Duloxetine in patients with central neuropathic pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of a flexible-dose regimen*. Pain 2011; 152(2): 267-73.

* Professora Adjunta do Departamento de Farmacologia da Universidade Federal do Paraná