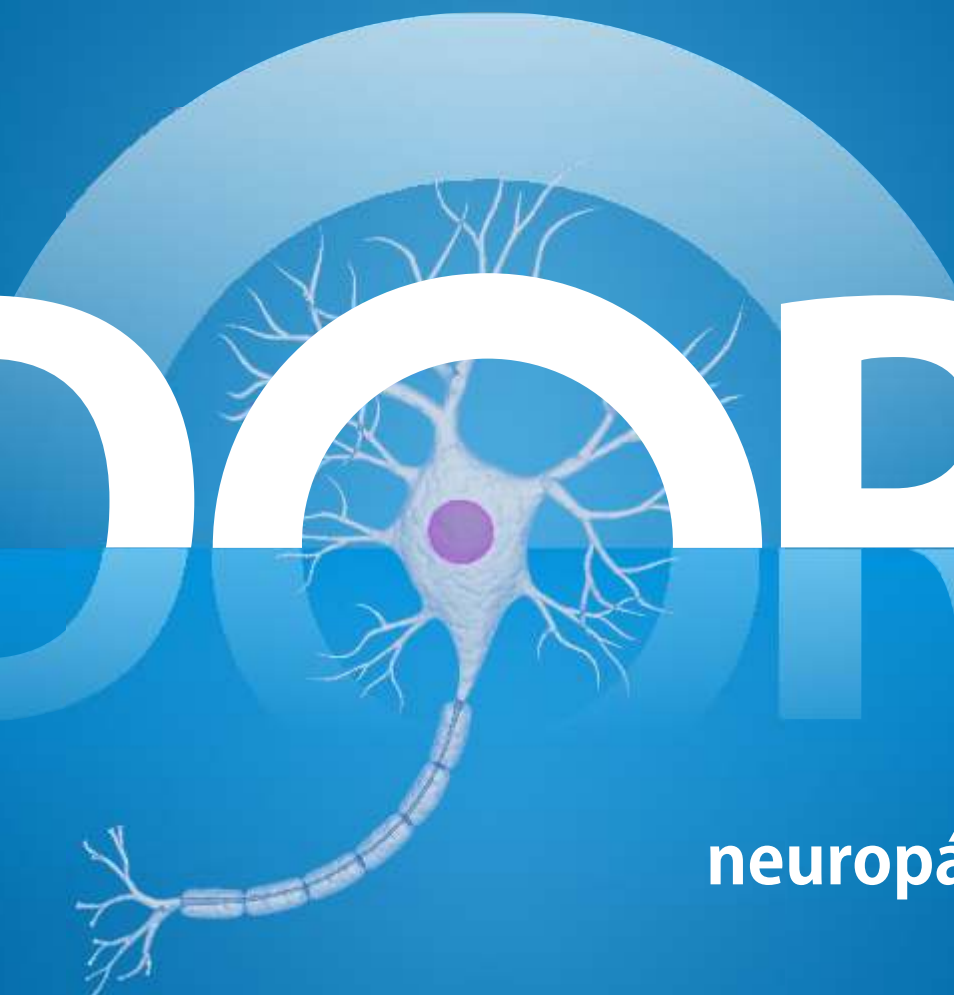


# DOR



neuropática

*Fascículo 02*

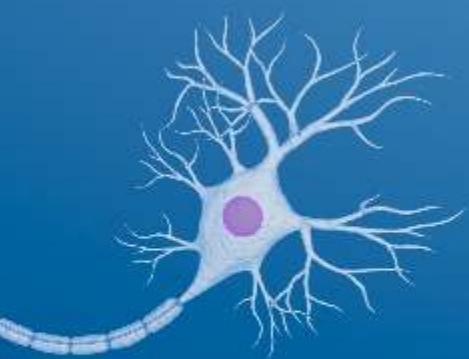
# DOR NEUROPÁTICA

João Batista Santos Garcia

Professor Adjunto Doutor da Disciplina de Anestesiologia da Universidade Federal do Maranhão (UFMA).

Responsável pelo Ambulatório de Dor do Hospital Universitário da UFMA (HUUFMA) e pelo Serviço de Terapia Anti-Álgica do Instituto Maranhense de Oncologia Aldenora Belo (IMOAB).

Presidente da Sociedade Brasileira para o Estudo da Dor (SBED) em exercício 2010.



## 1. DEFINIÇÃO

Em 1994 a Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP) apresentou uma definição de dor neuropática (DN) como uma “dor iniciada ou causada por uma lesão primária ou disfunção ou perturbação transitória no sistema nervoso central ou periférico”. Este conceito gerou muita discussão, especialmente no termo “disfunção”, que poderia ser uma fonte de confusão. Após vários anos, em 2008, o Grupo de Interesse em Dor Neuropática da IASP propôs uma nova definição, “dor que ocorre como uma consequência direta de uma doença ou lesão que afete o sistema somatosensorial”. Com esta nova proposta faz-se uma alusão ao fato de que DN necessita ser diferenciada de dor secundária a neuroplasticidade no sistema nociceptivo (sensibilização central), como por exemplo, condições dolorosas inflamatórias que gerem intensa estimulação nociceptiva. Ainda, DN é diferente de dor musculoesquelética ou outra dor que ocorra indiretamente no curso de doenças neurológicas. O termo “doença” refere-se a processos patológicos específicos, como doenças autoimunes, canalopatias e o termo “lesão” refere-se a um dano macro ou microscopicamente identificável. A DN é uma síndrome dolorosa crônica em que o mecanismo que gera a dor é encontrado em algum local das vias nociceptivas, sem inicialmente estimular os nociceptores, contrariamente ao que acontece com a dor nociceptiva ou fisiológica.

## 2. DADOS EPIDEMIOLÓGICOS

Dados da literatura variam, mas reportam uma prevalência de DN em torno de 8% da população geral, provavelmente por conta da metodologia utilizada e das ferramentas para o diagnóstico. Na América Latina, a DN afeta 2% da população, sendo que 15 pacientes de cada 100 que procuram auxílio médico por dor, sofrem de DN. Na prática diária, os casos mais comumente encontrados nesta região foram lombalgia com componente neuropático, neuropatia diabética, neuralgia pós-herpética, e DN como uma complicação pós-operatória.

Para a vasta maioria de síndromes neuropáticas, não há precisa informação sobre o percentual de sujeitos que reportem DN. Contudo, tem-se estimado que cerca de 5% dos pacientes com lesão traumática de nervos sofram de dor e

Apoio



que a prevalência de neuropatia dolorosa em pacientes diabéticos alcance 16%. Em pacientes que sofreram um acidente vascular cerebral, estima-se 8% de dor neuropática central e em torno de 28% em pacientes com esclerose múltipla.

### 3. CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

O diagnóstico de DN é baseado em pelo menos três itens:

- a. Descrição da dor pelo paciente e outros sintomas subjetivos (queimação, fisgadas, choques elétricos, etc)
- b. Avaliação de sinais clínicos objetivos de disfunção nervosa ou de testes laboratoriais que demonstrem tais alterações.
- c. Resposta positiva a um tratamento com fármacos que são do manejo da dor neuropática.

A avaliação do paciente deve-se focalizar no grau de comprometimento do sistema somatosensorial, em déficits neurológicos, em comorbidades do sistema límbico e da cognição, e finalmente, no impacto geral da dor na saúde e qualidade de vida dos pacientes. Não se pode deixar de pesquisar a presença de depressão, ansiedade, ideação suicida, distúrbios do sono, agitação psicomotora, desilusões, alteração de atenção e de memória, mudanças de comportamento social, etc.

A dor neuropática pode ser projetada, isto é, pode ser percebida em um território da inervação de um nervo lesado devido a organização somatotópica cerebral. A distribuição neuroanatômica correlaciona-se com o nível da lesão e dá suporte para o diagnóstico de DN. Em algumas situações, como a dor de origem central, isto é mais difícil pois nem sempre há uma correlação adequada.

A DN habitualmente está associada a sensações anormais espontâneas e fenômenos sensoriais como parestesias e disestesias. A alodinia (sensação de dor após estímulos não dolorosos) geralmente está presente, mas também pode ocorrer em outras condições dolorosas, tais como queimaduras de pele e artrite reumatoide.

Quando se suspeita de DN é importante avaliar algumas modalidades somatosensoriais, como o toque, a vibração e a temperatura. Técnicas para quantificar estas modalidades incluem o uso de filamentos de Von Frey, vibrametria e equipamentos para verificar a percepção térmica de calor e frio.

Em suma, o diagnóstico de DN periférica ou central deve ser considerado somente quando a história e sinais são indicativos de lesão nervosa que afete o sistema somatosensorial em conjunto com uma distribuição da dor relacionada de forma neuroanatômica e com anormalidades sensoriais dentro desta área dolorosa.

### 4. SINAIS DE ALARME EM DN

Há sinais e sintomas que alertam o clínico para a necessidade de prioridade na avaliação em condições médicas mais sérias. Nestes casos é importante a intervenção de um especialista. Estes sinais serão divididos em bandeiras vermelhas e amarelas.

#### a. Bandeiras Vermelhas

Quando há história de:

- câncer,
- infecção nos últimos três meses,
- terapia anticoagulante ou discrasia,
- uso de sangue ou imunossupressores (ex. corticoesteroides),
- doença óssea metabólica,
- significativa perda de peso nos últimos seis meses de causa desconhecida,
- perda auditiva, tinidos, instabilidade postural,
- sintomas neurológicos focais ou progressivos,
- alterações de marcha, poliartralgia, doença cardíaca,
- sudorese noturna,
- diabetes mellitus com pobre controle da glicemia,
- inúmeras visitas médicas sem sucesso,
- tentativa de suicídio,

- massa abdominal pulsátil,
- alterações tróficas na área dolorosa,
- sinais de desnutrição, perda de controle esfinteriano,
- fraturas patológicas com DN,
- neuropatia devido a HIV,
- DN em crianças,
- abuso de drogas,
- alcoolismo, etc.

#### b. Bandeiras amarelas

Estas são para aviso de que há um importante componente psicossocial ou incapacidade ao trabalho, que são indicativos de pobre resposta ao tratamento. Também requerem o manejo por um especialista.

- Sintomas de depressão: importante usar escalas de avaliação como a de Beck,
- doença ocupacional, com forte suspeita de ganho secundário,
- história de verdadeira depressão ou distúrbios psiquiátricos,
- inconsistência entre a queixa e o exame físico. Entretanto, note que em alguns pacientes com DN isto pode ocorrer,
- abuso prévio de opioides ou drogas recreacionais.

## 5. MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS

A partir de estudos experimentais em animais e pacientes, temos atualmente novas idéias sobre os mecanismos fisiopatológicos que estão subjacentes à DN.

Os mais importantes mecanismos são:

- Atividade patológica que ocorre em nociceptores ou em axônios, que induzem mudanças secundárias no processamento central de neurônios localizados em regiões espinais ou supraespinais.
- Perda ou redução persistente de impulsos aferentes podem alterar a modulação segmentar e descendente e causar mudanças na atividade sináptica no corno dorsal da medula espinal, resultando em hiperexcitabilidade de neurônios de segunda ordem e dor, apesar da perda de atividade.

- Reações inflamatórias em raízes nervosas que induzem atividade ectópica em nociceptores aferentes primários e podem ser a causa de alodinia e dor espontânea.
- Aumento da atividade do sistema nervoso simpático que causa maior liberação de noradrenalina dos terminais simpáticos e causa uma expressão de novos receptores no neurônio aferente. O resultado é exacerbação da atividade de nociceptores sensibilizados e manutenção de dor e alodinia.
- Mudanças neuroplásticas como uma consequência de lesão central ou periférica, que irão também alterar o processamento da informação nociceptiva em várias regiões cerebrais.

Na DN, em contraste com outras condições, há usualmente uma perda do impulso, que resulta em um modelo específico não compartilhado por outras dores crônicas, como a inflamatória. Há uma combinação paradoxal de perda de sensibilidade e ao mesmo tempo hipersensibilidade a uma ou mais modalidades dentro da área dolorosa.

Um grande problema na compreensão da DN é a nossa incapacidade em fazer uma tradução dos sinais e sintomas para os mecanismos. O paciente refere queixas ao clínico que não se encaixam necessariamente a mecanismos específicos. A razão para esta complexidade é que um sintoma, por exemplo, a alodinia ao frio, pode ser causada por diferentes mecanismos e um mecanismo isolado pode gerar vários diferentes sintomas.

## 6. TRATAMENTO

Baseado nos mecanismos neuronais envolvidos na DN, todo tratamento sintomático que possa reduzir a hiperexcitabilidade nervosa é de grande valor. Tal hiperexcitabilidade pode ser abordada em diferentes alvos no sistema nervoso, tais como:

- Redução de sensibilização periférica
- Redução de atividade ectópica
- Diminuição de sensibilização central
- Redução da facilitação central
- Aumento da inibição central.

Há elementos que são princípios essenciais para o sucesso do tratamento da DN, entre eles podemos citar:

- Alívio da dor na maior quantidade possível de pacientes
- Alívio da dor o mais precocemente possível
- Alívio da dor sustentado pelo maior tempo possível
- Melhora da qualidade de vida, sono e humor
- Tratamento de baixo custo

O racional no tratamento da DN é a pesquisa do mecanismo subjacente da dor para tratá-lo especificamente. Baseado no modo de ação e alvos moleculares, as medicações podem ser usadas para determinar se um sintoma particular pode ser manejado por aquele fármaco que tem uma ação específica.

Vários agentes têm sido utilizados, como opioides, anticonvulsivantes, antidepressivos, antagonistas de receptores NMDA (N-metil-D-aspartato), medicações tópicas, etc.

#### a. Uso de opioides

Embora estes fármacos não produzam uma resposta tão exuberante na DN, estudos mostram que os opioides são efetivos em aliviar a dor em situações como neuralgia pós-herpética, neuropatia diabética e outros. O tramadol é o opioide mais recomendado por causa de seu efeito de inibição da recaptção de serotonina.

Um outro opioide que tem sido sugerido no tratamento da DN é a metadona, pois além de sua ação nos receptores  $\mu$ , apresenta a propriedade de antagonizar os receptores NMDA (N-metil-D-aspartato) e a recaptção de serotonina e noradrenalina. Tem uma potência superior a morfina, com excelente absorção pela via oral, e possibilidade de administração menos frequente, devido a sua meia-vida longa. A metadona produz menos náusea, constipação e sedação do que a morfina. Seu efeito euforizante e a taxa de dependência psicológica e física são menores do que outros opioides, não possui metabólitos ativos e apresenta baixo custo.

#### b. Antidepressivos

Estes medicamentos tem um papel bem estabelecido no tratamento de diversos tipos de DN. Antidepressivos tricíclicos (amitriptilina, imipramina) e

os inibidores seletivos da recaptção da noradrenalina e serotonina (duloxetine e venlafaxina) apresentam melhores resultados que os inibidores seletivos da recaptção da serotonina (fluoxetina, paroxetina).

#### c. Anticonvulsivantes

Apresentam um efeito depressor neuronal, tanto por diminuir excitabilidade quanto por aumentar a transmissão inibitória.

A carbamazepina é a medicação de escolha em neuralgia do trigêmeo, mas também é utilizada em outras situações como a neuropatia diabética. A oxcarbazepina tem ação semelhante, com um perfil de tolerância melhor que a carbamazepina.

A gabapentina age em subunidades  $\alpha 2$ delta de canais de cálcio voltagem-dependente e se mostrou eficaz no tratamento de neuropatia diabética, neuralgia pós-herpética, condições mistas de DN e dor do membro fantasma.

A pregabalina tem ação semelhante a gabapentina, normalmente é bem tolerada e compartilha as mesmas indicações.

#### d. Medicações tópicas

A lidocaína bloqueia canais de sódio e sua aplicação tópica está relacionada a inibição de descargas ectópicas em fibras finas aferentes. Os adesivos de lidocaína mostraram-se bem efetivos em casos de neuralgia pós-herpética e também em outras neuropatias periféricas focais.

A capsaicina mostrou benefícios tanto na neuralgia pós-herpética como na neuropatia diabética, porém é pouco tolerada por causa da sensação de queimação que provoca.

#### e. Outros fármacos

Combinações de medicamentos e uso de novas opções, como canabinoides, tem sido registrados no tratamento da DN, entretanto as evidências são pequenas para as recomendações.

Abordagens não-farmacológicas são descritas e aumentam seus níveis de evidência progressivamente, tais como a neuroestimulação em vários segmentos do sistema nervoso.

## 7. CONCLUSÃO

A dor neuropática é uma condição dolorosa complexa, de difícil diagnóstico e tratamento, mas que tem sido alvo de muitas pesquisas que mostram resultados cada vez mais promissores na busca de seu controle.

## 8. REFERÊNCIAS

- a. Acevedo JC, Amaya A, Casasola DL ET al. Guidelines for the diagnosis and management of neuropathic pain: consensus of a group of latin american experts. *J Pain Palliat Care Pharmacol* 2009;23:261-281.
- b. Backonja MM, Irving G, Argoff C. Rational multidrug therapy in the treatment of neuropathic pain. *Curr Pain Headache Rep* 2006;10:34-38.
- c. Baron R. Diagnosis and treatment of neuropathic pain. *Dtsch Arztebl* 2006;103:2720-2730.
- d. Casasola DL. Multimodal approaches to the management of neuropathic pain: the role of topical analgesia. *J Pain Sym Manag* 2007;33:356-364.
- e. Davis MP, Walsh D. Methadone for relief of cancer pain: a review of pharmacokinetics, pharmacodynamics, drug interactions and protocols of administration. *Support Care Cancer*, 2001;9:73-83.
- f. Garrido MJ, Troconiz IF. Methadone: a review of its pharmacokinetic/pharmacodynamic properties. *J Pharmacol Toxicol*, 1999;42:61-66.
- g. Gilron I, Bailey JM, Tu D et al. Morphine, gabapentin, or their combinations for neuropathic pain. *N Engl J Med* 2005;352:1324-1334.
- h. Gómez-Barrios JV. Dolor neuropático localizado: del origen al diagnóstico. *Rev Iberoamericana Dolor*, 2007;2:18-23.
- i. Hansson PT. Difficulties in stratifying neuropathic pain by mechanisms. *Eur J Pain* 2003;7:353-357.
- j. Hansson PT. Neuropathic pain: definition, diagnostic criteria, clinical phenomenology, and differential diagnostic issues. Pain 2008. An Updated Review. Refresher Course Syllabus. Seattle. *IASP Press*, 2008.
- k. Jensen TS. Management of neuropathic pain. Pain 2008. An Updated Review. Refresher Course Syllabus. Seattle. *IASP Press*, 2008.
- l. Merskey H, Bogduk N. Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definition of pain terms. Seattle: *IASP Press*, 1994.
- m. Rasmussen PV, Sindrup SH, Jensen TS ET al. Symptoms and signs in patients with suspected neuropathic pain. *Pain* 2004;110:461-469.
- n. Torrance N, Smith BH, Bennett MI ET al. The epidemiology of chronic pain of predominantly neuropathic origin. Results from a general population survey. *J Pain*, 2006;7:281-289.
- o. Treed RD, Jensen TS, Campbell JN et al. Neuropathic pain. Redefinition and a grading system for clinical research purposes. *Neurology*, 2008;70:1630-1635.
- p. Woolf CL. Pain: moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management. *Ann Intern Med* 2004;140:441-451.

**CRISTÁLIA, SEMPRE CONTRIBUINDO COM A EVOLUÇÃO CIENTÍFICA E TECNOLÓGICA DA MEDICINA BRASILEIRA.**



Fundado em 1972, com capital 100% nacional, o Cristália é um complexo farmoquímico, farmacêutico e biotecnológico, líder na produção e comercialização de anestésicos e adjuvantes de anestesia na América Latina. Foi a primeira empresa a disponibilizar analgésicos opioides orais ao mercado brasileiro, marcando o avanço no tratamento da dor no país.

Seu posicionamento de mercado prioriza a inovação aberta, o incentivo à pesquisa e a produção de medicamentos a preço justo. Foi considerada a empresa mais inovadora do país pela Sociedade Brasileira Pró-Inovação Tecnológica (Protec) em conjunto com o Serviço Nacional de Aprendizagem Industrial (Senai) em outubro de 2009.

Com sua linha DOR & INFLAMAÇÃO, ocupa uma posição de destaque nas áreas de Ortopedia, Reumatologia, Neurologia, Oncologia e Dor, oferecendo opções terapêuticas da mais alta qualidade e confiabilidade.

Linha Dor &  
Inflamação  
**CRISTÁLIA**  
Valoriza a vida sem dor

**CRISTÁLIA**  
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.

*Sempre um passo à frente...*

[www.cristalia.com.br](http://www.cristalia.com.br)