

Compreender a Dor Neuropática Crónica

Revisão bibliográfica

Autora: Maria Inês Alves

Orientador: Dr. José Romão

2008 / 2009

Título: Compreender a Dor Neuropática Crónica – Revisão Bibliográfica

Autora: Maria Inês Alves

Aluna do 6 ° ano de Mestrado Integrado em Medicina do Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar – Universidade do Porto

Orientador: José Romão

Assistente Hospitalar Graduado de Anestesiologia do Centro Hospitalar do Porto, EPE – Hospital Geral de Santo António

Caso deseje corresponder-se, os dados são os seguintes:

Maria Inês Alves

Rua Professor Machado Vilela nº200, 7º Direito Trás

4715-045 Braga

Telemóvel: **964620431**

E-mail: **minesalves@gmail.com**

Compreender a Dor Neuropática Crónica – Revisão Bibliográfica

Resumo

Introdução: A dor neuropática é conhecida como uma das condições dolorosas crónicas mais difíceis de reconhecer e tratar, constituindo um desafio significativo para os clínicos. Pacientes com dor neuropática usualmente comunicam os seus sintomas ao médico assistente, sendo acompanhados nos Cuidados de Saúde Primários, não necessitando obrigatoriamente de referência aos Cuidados de Saúde Secundários. É frequentemente sub-diagnosticada e sub-tratada a este nível. Assim, uma abordagem simultaneamente sintética e abrangente dará ao clínico geral e ao paciente uma maior probabilidade de sucesso.

Objectivo: Apresentar uma revisão actualizada e sistematizada sobre a dor neuropática, destacando as principais características clínicas associadas e o tratamento de primeira linha, numa perspectiva direccionada para os especialistas de Medicina Geral e Familiar.

Métodos: A revisão bibliográfica baseia-se na pesquisa de artigos publicados na base de dados PubMed desde 2003, na consulta de publicações na revista DOR e no site da Direcção-Geral de Saúde.

Corpo da revisão: Aborda-se a definição actual de dor neuropática, o seu enquadramento epidemiológico e os aspectos etiológicos e fisiopatológicos mais importantes. Esboça-se uma proposta de abordagem diagnóstica e terapêutica da dor neuropática, salientando-se o papel do especialista de Medicina Geral e Familiar no seguimento destes doentes. Finalmente enunciam-se os critérios de referência para os Cuidados de Saúde Secundários.

Conclusão: A crescente identificação e etiologia diversificada da dor neuropática tornam-na cada vez mais frequente ao nível dos Cuidados de Saúde Primários. Portanto, é imprescindível a permanente actualização em relação aos sucessivos desenvolvimentos referentes aos mecanismos fisiopatológicos envolvidos e abordagem diagnóstica e terapêutica.

Palavras-Chave: dor neuropática; etiologia; fisiopatologia; diagnóstico; tratamento; referência.

Understanding Chronic Neuropathic Pain - Review

Abstract

Introduction: Neuropathic pain is widely known as one of the most difficult to recognize and treat, and presents a significant challenge for clinicians. Patients with neuropathic pain often report symptoms to their family physician in the first hand and are subsequently managed in Primary Care setting. It is often under-diagnosed and sub-optimally managed. Therefore, a synthetic and comprehensive approach will offer a bigger probability of success to the clinicians and patients.

Objectives: To conduct an updated and systematic review on neuropathic pain, with a special emphasis on the main clinical characteristics and first line treatment, in Primary Care setting.

Methods: Literature review based on a PubMed search including articles published since 2003, publications on DOR magazine and on the Direcção-Geral de Saúde website.

Results overview: Definition of neuropathic pain, its epidemiological framework and more relevant etiological and pathophysiological aspects are discussed. A diagnostic and therapeutic approach is suggested, and the role of the family physician in terms of following up these patients is of great importance. Finally, referral criteria for secondary care services are enunciated.

Conclusions: Neuropathic pain is becoming a more and more common condition in Primary Care because of its increasing diagnosis and diverse etiology. Therefore, constant updating on pathophysiological mechanisms, diagnostic and therapeutic developments is therefore absolutely necessary.

Key-words: Neuropathic pain; etiology; pathophysiology; diagnosis; treatment; referral.

Introdução

A Dor Neuropática (DN) é amplamente conhecida como uma das condições dolorosas crônicas mais difíceis de reconhecer e tratar, constituindo um desafio significativo para clínicos gerais e especialistas da dor.^{1, 2} É particularmente problemática pela sua severidade, etiologia heterogênea, cronicidade e resistência às terapias analgésicas convencionais.^{3, 4} O tratamento com analgésicos não-convencionais como anti-epilépticos ou antidepressivos pode ser eficaz nesta situação.¹ O impacto pessoal da DN é vivido intensamente por estes pacientes que a classificam de “devastadora” e “exaustiva”,⁵ pois há interferência na qualidade de vida, humor, atividades da vida diária e capacidade de trabalho.³ Esta condição também acarreta graves consequências económicas, sendo descrito que estas pessoas utilizam cerca de três vezes mais os serviços de saúde, comparativamente com os controlos.^{3, 6, 7} Pacientes com DN usualmente comunicam os seus sintomas ao médico assistente, sendo acompanhados nos cuidados primários e não necessitando obrigatoriamente de referência aos cuidados secundários.^{1, 8} Contudo, foi sugerido que a DN é frequentemente subdiagnosticada e subtratada ao nível dos cuidados primários, por exemplo, por não proporcionar o tratamento apropriado.¹ Assim, uma abordagem simultaneamente sintética e abrangente sobre a DN dará ao clínico geral e ao paciente uma maior probabilidade de sucesso.⁸

Métodos

Procedeu-se à pesquisa bibliográfica de artigos escritos em Inglês, na base de dados PubMed, publicados a partir de 2003, através da introdução das seguintes palavras-chave: *neuropathic pain, diagnosis e treatment algorithm*; tendo sido também sondados artigos relacionados com os artigos seleccionados. Recorreu-se igualmente à consulta dos questionários sobre DN crónica “*painDETECT* ”⁹ e “*DN4*”.¹⁰ Acedeu-se ainda ao site da Direcção-Geral de Saúde para pesquisar informações relativas à DN em Portugal.¹¹

Corpo da revisão

Definição

A definição actual de DN, proposta pela *International Association for the Study of Pain (IASP)*, é a dor iniciada ou causada por uma lesão ou disfunção primária do sistema nervoso.¹² Esta definição tem sido útil para diferenciar a DN de outros tipos de dor, mas carece de especificidade diagnóstica e de precisão anatómica,¹³ pelo que há que distinguir a DN da dor: 1) secundária à neuroplasticidade do sistema nociceptivo resultante da estimulação nociceptiva exacerbada; e 2) músculo-esquelética e outros tipos de dor que aumentam indirectamente no curso dos distúrbios neurológicos.^{13, 14} Logo, torna-se necessária a revisão da definição de DN.¹⁵ *Treede et al* propõem a substituição da definição da *IASP* por “dor que surge como consequência directa de lesão ou doença que afecta o sistema somatossensorial”. Tais alterações pretendem evidenciar a ideia de que, na DN, existe uma actividade somatossensorial aberrante que supera a plasticidade normal do sistema nociceptivo intacto.^{13, 16}

A lesão do sistema nervoso resulta em alterações funcionais que podem localizar-se em qualquer nível do eixo nervoso desde o nervo periférico ao cérebro.¹⁷ Sempre que possível, a DN deverá ser classificada em central ou periférica, consoante a localização da lesão/disfunção, pois apresentam manifestações clínicas e patofisiologia distintas (Quadro I).^{13, 18} A DN pode ainda classificar-se, consoante a duração, em “aguda” ou “crónica”; esta, mais frequente, é a dor que persiste para além do período normal de cicatrização ou por mais de três meses.^{18, 19}

Epidemiologia

Embora a prevalência exacta da DN seja desconhecida, estima-se que seja superior a 5 % na população geral.^{1, 6, 20, 21} Espera-se que a incidência da DN aumente no futuro secundariamente ao aumento da prevalência de doenças malignas e benignas na população cada vez mais envelhecida assim como ao avanço no tratamento de doença oncológica e, consequentemente, ao maior número de sobreviventes dessas patologias.^{4, 7, 18, 22} Adicionalmente, admite-se que um componente de DN esteja presente em mais de 35% de todos os síndromes dolorosos.^{6, 23} O estudo de *Torrance et al* refere que a DN crónica é mais prevalente em casos de idade avançada, sexo feminino, baixo grau de escolaridade e

incapacidade para o trabalho relacionada com doença; seguindo o padrão comum a todos os tipos de dor crónica.²⁰ No entanto, a DN exige maior intensidade, duração mais longa e maior necessidade de cuidados de saúde relativamente a outros tipos de dor crónica.^{3, 6, 20}

Etiologia

O Quadro I lista as síndromes de DN mais comuns, distinguindo-as consoante a sua origem. As síndromes periféricas são mais prevalentes,² mas supõe-se que mecanismos centrais e periféricos contribuam mutuamente para a persistência da dor na maioria destas situações.^{6, 18, 24}

O tipo de lesão nervosa que provoca DN está associado a diversas etiologias, incluindo infeções, traumatismos, distúrbios metabólicos, quimioterapia, cirurgia, radiação, neurotoxinas, compressão nervosa, inflamação e infiltração tumoral.¹⁸ Contudo, é de salientar que nem todos os pacientes com estas doenças de base irão manifestar DN nem há forma de prever quais os pacientes que a desenvolverão.

Como referido anteriormente, é essencial distinguir a DN da dor crónica nociceptiva,¹⁶ pois a DN, sendo resistente aos analgésicos convencionais, requer um tratamento específico. Contudo, muitas síndromes de dor crónica apresentam componentes neuropático e nociceptivo e uma clara categorização nem sempre é fácil. Os exemplos clássicos são as lombalgias e as dores relacionadas com tumores.⁶ Daí se sugerir que a DN não é necessariamente um fenómeno dicotómico mas pode corresponder a um espectro onde a dor crónica pode ser “mais ou menos neuropática”, sendo mais apropriada a identificação de uma dor predominantemente neuropática.²⁰

Mecanismos fisiopatológicos

Não obstante as várias etiologias e lesões relacionadas com a DN, muitas dessas condições partilham quadros clínicos comuns, colocando a hipótese de que a DN possa ser explicada por mecanismos semelhantes em múltiplas situações. Teoricamente, a capacidade de identificar o(s) mecanismo(s) fisiopatológico(s) subjacente(s) à dor de cada paciente, poderá permitir ao clínico prescrever um tratamento farmacológico específico.^{4, 18, 25-27} De salientar que pacientes com a mesma doença podem apresentar mecanismos distintos, que se reflectem nos padrões diferentes de manifestação da dor. A DN pode incluir um grupo

heterogéneo de pacientes que por diferirem nesses mecanismos terão diferentes respostas à mesma terapêutica e prognósticos discrepantes.^{17, 18, 27-29}

De uma forma simplista poder-se-á afirmar que o circuito neuronal envolvido no processamento da dor consiste num equilíbrio complexo entre as vias sinalizadoras e moduladoras desse estímulo, que conectam o sistema nervoso periférico (SNP) e o sistema nervoso central (SNC).³⁰ A transmissão do estímulo nociceptivo, a partir do local de lesão tecidual, constitui uma resposta biológica importante que visa proteger o organismo de lesão adicional. A transdução da dor envolve a detecção de estímulos nocivos mecânicos, inflamatórios e térmicos nos nociceptores periféricos e a sua conversão num impulso eléctrico. Estes impulsos são posteriormente transmitidos para o corno dorsal da medula espinal, através de fibras A δ e fibras C. Existem, assim, duas vias distintas de transmissão do estímulo nociceptivo: as fibras A δ , finamente mielinizadas, que transmitem esses estímulos a maior velocidade, utilizando o *glutamato* como neurotransmissor; e as fibras C, não mielinizadas, que conduzem os estímulos mais lentamente, havendo libertação de *substância P*. Em seguida, neurónios da medula espinal projectam-se para o tálamo somatossensorial (núcleos ventral posterolateral e ventral posteromedial) e medial, além de enviarem informação para núcleos do tronco cerebral (núcleos pontinos, substância cinzenta peri-aqueductal e formação reticular). A informação relativa à localização, qualidade e intensidade da dor converge do tálamo somatossensorial para o córtex sensitivo primário. Projecções do tálamo medial e dos núcleos do tronco cerebral são responsáveis pela activação límbica e autonómica. A chegada da informação ao córtex torna o impulso nociceptivo perceptível.⁸ Por sua vez, o córtex activa vias de controlo da dor descendentes com libertação de variadas substâncias neuromoduladoras (*noradrenalina*, *serotonina*, *opióides* e *ácido γ -aminobutírico (GABA)*), que desencadeiam uma cascata complexa de interacções que culmina na inibição (parcial / total) da transmissão excitatória gerada nos nociceptores. De referir que há uma outra classe de fibras aferentes, A β , muito mielinizadas que normalmente não conduzem estímulos nociceptivos, mas estímulos mecânicos.³⁰

Contrastando com a dor aguda, a dor crónica não tem qualquer função biológica. É considerada um estado de má adaptação provocado por alterações funcionais e estruturais das vias sensitivas periféricas e centrais conduzindo a evidentes transformações no

processamento da dor, ou seja, perde-se a congruência estímulo-resposta, desencadeando dor persistente.^{30, 31}

Mecanismos centrais e periféricos têm sido propostos para esta modificação.³ Após lesão do nervo periférico verifica-se uma série de eventos, resultantes de processos reparadores do tecido neural, que alteram sobremodo a condução nervosa:

1. Macrófagos activados e células de Schwann sintetizam mediadores inflamatórios, citocinas (*interleucinas*, *factor de necrose tumoral α* , *interferão γ* , *factor de transformação β*) e factores de crescimento para a regeneração nervosa. O *factor de crescimento nervoso* aumenta a síntese de neuropeptídeos, como *substância P* e *peptídeo relacionado com o gene da calcitonina (CGRP)*, nas terminações nervosas centrais e periféricas.^{22, 27, 32, 33} Este ambiente desencadeia um estado de hiperexcitabilidade nos nociceptores aferentes primários – *sensibilização periférica*.²⁴

2. Os receptores nociceptivos das fibras C passam a responder a estímulos mecânicos e térmicos, normalmente inócuos, ou a ter actividade espontânea. Esta também pode ocorrer nas fibras A β e A δ . Observa-se modificação da permeabilidade das membranas neuronais, assim como aumento do número e actividade dos canais de Na⁺ e Ca²⁺, na zona de regeneração e nos gânglios sensitivos. A elevada densidade de canais de Na⁺ provoca descarga neuronal exacerbada e ectópica. As células de Schwann, que controlam a expressão e distribuição destes canais no axónio, sofrem desaferenciação com mudança na produção de mielina e factores de crescimento, atingindo neurónios lesados e neurónios intactos vizinhos. Assim, as fibras degeneradas e neuromas recém-formados provocam despolarizações nas células vizinhas induzindo excitação cruzada que envolve fibras C, A β e A δ , condicionando propriedades sensoriais alteradas.^{3, 31}

3. Nos gânglios da raiz dorsal há supra-expressão de canais de Ca²⁺ voltagem-dependentes (nomeadamente da subunidade α -2- δ). A entrada de cálcio nos nervos afectados acarreta a libertação de *substância P* e *glutamato*, facilitando a transmissão do estímulo nociceptivo.³ Por outro lado, os neurónios centrais inervados pelos nociceptores afectados são submetidos a alterações funcionais dramáticas – *sensibilização central*.²⁴ Estas incluem desorganização sináptica, ampliação da distribuição espacial das terminações aferentes intactas nos locais da lesão (pelo desenvolvimento de novas terminações, principalmente de tipo A β) das quais resulta um aumento dos campos receptivos e condução de estímulos

inócuos.²⁷ Ocorre também redução da expressão de receptores opióides no axónio e gânglio sensitivo, supra-expressão de receptores da *substância P* e *CGRP*, aumento da actividade do *glutamato* nos receptores da *N – metil – D – aspartato (NMDA)*, redução do *GABA* e dos seus receptores e elevação do Ca^{2+} intracelular com a promoção de mecanismos sensibilizadores.³ O fenómeno de somação temporal pode ser explicado pelo aumento progressivo da descarga nos neurónios nociceptivos do corno dorsal em resposta à estimulação repetida (*wind-up*).²⁶

A DN central é atribuída essencialmente à hiperactividade neuronal segmentar e à modificação do padrão de chegada dos estímulos sensitivos ao tálamo. Sugere-se que surjam alterações na região ventral posterior do tálamo, com aumento da actividade neuronal, envolvendo acções excitatórias mediadas pelo *aspartato* e *glutamato* nos receptores *NMDA*. Fisiopatologicamente, esta região é a estrutura com disfunção mais importante, mesmo nas lesões extratálâmicas.²⁷

4. Supõe-se que haja uma hipoactivação das vias inibitórias descendentes, desimpedindo a transmissão do estímulo nociceptivo, o que terá grande influência na génese da DN, periférica ou central.²⁴

5. O sistema nervoso simpático (SNS) também parece exercer influências ao nível da transmissão desse estímulo. Assim, a dor mantida pelo SNS pode ser explicada pelo desenvolvimento de neurónios simpáticos no gânglio da raiz dorsal dos neurónios lesados e do crescimento de fibras simpáticas pós-lesão para a derme.³

Um componente genético provavelmente contribui para os diversos fenótipos de indivíduos com lesões semelhantes.²²

Apesar dos recentes avanços, a compreensão acerca dos mecanismos da DN ainda é limitada e os critérios necessários para traduzir os sintomas clínicos em mecanismos fisiopatológicos distintos permanecem ambíguos.^{25, 26, 32, 33}

Dos mecanismos à sintomatologia

As manifestações clínicas dos eventos que ocorrem após lesão nervosa não são muito claras, mas provavelmente incluem dor prolongada e exagerada, diferentes tipos de dor evocada e propagação extraterritorial da dor para áreas não lesadas.

Contudo, clinicamente é problemático extrapolar mecanismos a partir dos sintomas porque: a) um mecanismo pode originar diferentes sintomas/sinais e, da mesma maneira, um sintoma/sinal pode ser causado por vários mecanismos; b) a própria dor altera o processamento da informação somatossensorial; e c) há uma sequência temporal e anatômica dos eventos geradores da DN e a patologia primária pode despoletar uma série de eventos secundários.²⁶

A estratégia terapêutica delineada para cada paciente irá depender dos sintomas de DN presentes e, tendo cada um deles mecanismos fisiopatológicos inerentes, podendo ser estabelecidas diferentes possibilidades de tratamento. Diversos tipos de resposta estão presentes em pacientes com DN, verificando-se habitualmente variadas associações (Quadro II). Nenhum sintoma ou sinal é patognomônico.²⁴ Logo, é de extrema importância reconhecer na história da dor estes sintomas detalhadamente e evitar o tratamento tendo em atenção apenas o diagnóstico da causa de DN.^{2, 24, 34}

Já que uma lesão / disfunção do sistema nervoso é um pré-requisito para a DN, a maioria dos pacientes apresenta sintomas sensoriais negativos ou positivos ou ambos. Os sintomas sensoriais negativos consistem na redução da sensação de toque, dor, temperatura e propriocepção ou na anestesia completa. Estes sintomas são muitas vezes descritos como desagradáveis e incomodativos mas não são dolorosos *per si*.¹⁴ A degenerescência de um sistema de fibras particular pode estar na origem desta restrição sensorial. Os sintomas sensoriais positivos, ao contrário dos negativos, são passíveis de tratamento específico.⁶ Adjectivos como “queimadura”, “choques-eléctricos”, “sensação de frio doloroso”, “picadas”, “formigueiros” e “comichão” são utilizados com maior frequência por pacientes com DN para qualificar a sua dor comparativamente com aqueles com dor nociceptiva.^{18, 35, 36} Uma distinção importante deverá ser feita entre dor espontânea e dor evocada por estímulo pois podem ser determinados por mecanismos subjacentes diferentes. A dor espontânea surge na ausência de estímulo e pode ser contínua ou intermitente (até mesmo paroxística). A qualidade da dor pode variar com o tempo ou diferentes qualidades (queimadura, vibração, dormência) podem coexistir no mesmo paciente.¹⁸ A dor espontânea contínua está sempre ou quase sempre presente, embora tipicamente varie em intensidade.^{2, 18} A fisiopatologia provável deste fenómeno baseia-se, por um lado, na sensibilização periférica e, por outro, na existência de potenciais ectópicos espontâneos

(por lesão das fibras C) assim como pela perda do controlo inibitório descendente. Já a dor intermitente é episódica e de duração relativamente curta. Surge frequentemente por paroxismos e é descrita como “perfurante”, “em picada” ou “semelhante a choques-eléctricos”. Esta dor poderá dever-se a impulsos ectópicos espontâneos por lesão das fibras A δ . A maioria dos pacientes afirma ter ambas, por exemplo, uma dor em “queimadura” contínua associada a uma dor intermitente “semelhante a choque-eléctrico”.^{6, 18, 24} Adicionalmente, pode haver geração de potenciais de acção espontâneos resultantes da lesão das fibras A β que se manifestam por sensações anormais como “comichão”, “formigueiros”, “picadas” e “dormência” (parestesias e disestesias).

Os diferentes tipos de dor evocada incluem a alodinia e hiperalgesia, podendo cada uma delas ser ainda dividida em mecânica ou térmica.

A alodinia pode ser evocada por estímulos tão ténues como toque suave e atrito da roupa sobre a pele, o bater do vento na face e temperaturas quentes ou frias.²⁴ A alodinia mecânica, classificada em dinâmica ou estática consoante o tipo de estímulo que a desencadeie, responde a vários mecanismos como: sensibilização central de fibras A β ; reorganização central e perda das vias inibitórias descendentes.

A hiperalgesia (mecânica e térmica) possivelmente é mediada por fenómenos de sensibilização periférica e central, com interferência das fibras A δ e C, e de *wind-up*.

Tipos de dor evocada adicionais incluem a dor persistente após a remoção do estímulo doloroso, a dor mantida pelo SNS e a somação temporal. Alguns pacientes com DN central referem que o seu próprio movimento desencadeia uma sensação de queimadura na pele.²

Os sintomas motores também podem estar presentes, sendo muitas vezes subtis.²⁴

Diagnóstico

O objectivo do diagnóstico na DN é determinar a causa subjacente e caracterizar o próprio síndrome doloroso, em particular o grau de DN em oposição à dor nociceptiva.^{6, 16, 36}

O diagnóstico da DN baseia-se numa história médica detalhada, num exame físico meticuloso e em exames auxiliares adequados (Quadro III).^{4, 24, 36} Há que ter em mente que os sintomas descritos e sinais encontrados devem ser neuroanatomicamente compatíveis com o local da lesão, embora o distúrbio sensorial possa abranger uma área mais extensa do que a correspondente ao nervo lesado, como referido anteriormente.^{3, 34} Em pacientes com

suspeita de DN, o clínico deverá excluir causas de condições tratáveis (como compressão medular e défices nutricionais), confirmar o diagnóstico de DN e identificar circunstâncias clínicas (perturbações do sono ou do humor) que podem ajudar a individualizar o tratamento.^{3, 8}

A dor deverá ser caracterizada em várias vertentes: *intensidade* (que deve ser aferida na apresentação inicial e em consultas subsequentes); *localização* (a distribuição topográfica é importante para orientar o exame neurológico);^{2, 24} *qualidade*; *presença de parestesias ou disestesias*; *variação temporal* (a DN normalmente piora no final do dia; os fenómenos neoplásicos associam-se a uma dor progressivamente crescente ao longo de meses); *impacto funcional* (efeito da dor no sono, humor, actividades da vida diária, trabalho, na vida social e sexual)^{5, 37} e *medicação prévia e actual* (a DN normalmente é resistente aos anti-inflamatórios não esteróides; documentar fármacos e doses, assim como a tolerância e eficácia dos mesmos). É também relevante investigar se há história de abuso de substâncias, incluindo alcoolismo, pois, sendo positiva, pode interferir na decisão de prescrição de opióides, canabinóides e analgésicos sedativos, bem como num envolvimento precoce de um psicólogo/psiquiatra.³

Variados instrumentos foram desenvolvidos para definir os sintomas da DN qualitativa e quantitativamente, constituindo um meio auxiliar para estimar o componente neuropático de um síndrome de dor crónica de modo a orientar a terapêutica.^{6, 31} Idealmente, devem-se aplicar questionários simples e breves que sumariam os sintomas característicos da DN (sintomas positivos e negativos), avaliem a intensidade da dor e que apresentem um diagrama do corpo humano para descrever a localização e irradiação dos sintomas.^{6, 38} Dois questionários específicos para o rastreio da DN foram recentemente traduzidos e validados para a língua e cultura portuguesas – DN4 (Figura 1) e painDETECT (Figuras 2a / 2b). Ambos utilizam termos descritivos semelhantes, apresentando especificidade e sensibilidade comparáveis (DN4 – 90% e 83% *versus* painDETECT – 80% e 85%, respectivamente).^{9, 10} O painDETECT é um questionário totalmente de auto-referenciação, onde o paciente descreve a sua dor e sintomas associados através da resposta a várias questões e preenchimento do diagrama corporal apresentado. Comparativamente, o DN4 é um questionário mais simples e breve, tendo uma melhor aplicabilidade prática, pois

consiste em quatro questões, duas de auto-resposta e duas de resposta objectiva dada pelo clínico.¹⁰

Uma exploração minuciosa pode ajudar a determinar onde é a lesão e detectar componentes não neuropáticos da dor. Quando combinados com dados da história e testes laboratoriais que sugerem uma causa específica, a detecção de fenómenos positivos e negativos na área inervada por vias lesadas do sistema nervoso usualmente confirma o diagnóstico e pode evitar a realização de exames complementares desnecessários.²⁴ Os pontos-chave da avaliação do sistema motor são a inspecção da região, determinação da força e do tónus muscular assim como averiguar a presença de movimentos anormais. Portanto, pode-se encontrar na área afectada: fraqueza muscular, fadiga, hipotonia, distonia, espasticidade, diminuição da amplitude do movimento das articulações, tremor e espasmos musculares espontâneos.^{3, 24} Na análise do sistema nervoso autónomo há que atender à regulação da temperatura e da vasomotricidade, à sudorese, a reacções pilomotoras, a eventuais alterações tróficas (pele e faneras) e a anormalidades adicionais (por exemplo: hipotensão postural). No exame sensorial, a parte mais relevante do exame físico, exploram-se a sensibilidade dolorosa e as associadas à temperatura, pressão (profunda e superficial), vibração e propriocepção, utilizando vários testes clínicos. Instrumentos de exame neurológico comuns podem ser usados para desencadear alguns dos sintomas referidos.²⁴ A hiperalgesia mecânica pode ser reproduzida pela pressão de uma agulha (ou outro objecto afiado) sobre a pele, o que gera dor superficial aguda. A hiperalgesia térmica, sensação em queimação dolorosa, é evocada pondo em contacto com a pele substâncias a temperaturas $\geq 46^{\circ}\text{C}$. A alodinia dinâmica é experienciada pelo paciente quando se move delicadamente sobre a pele um cotonete, por exemplo. A alodinia estática resulta da pressão digital leve ou contacto com agulha (como referido para avaliar a hiperalgesia). A alodinia térmica pode ser testada aplicando-se na pele substâncias a temperaturas $<44^{\circ}\text{C}$ ou substâncias refrigerantes como álcool e acetona (reacção ao frio). Sintomas negativos são referidos quando, utilizando os mesmos testes, a resposta consiste na redução da sensação esperada.^{6, 14} De realçar que os estímulos devem ser aplicados primariamente numa área não afectada e só depois na lesada, o que permitirá ao paciente relatar com maior facilidade se as sensações são diferentes e descrever a sua percepção da qualidade do estímulo.²⁴ Embora

não haja estudos validados relativos a estes testes clínicos, vários autores enfatizam a importância da sua realização que deverá sempre anteceder a avaliação quantitativa.^{6,34}

Quando se suspeita de um síndrome de DN, o passo seguinte é a documentação da lesão.⁶ Contudo, não há exames diagnósticos definitivos para a DN.²⁴

Os exames electrofisiológicos convencionais como estudos de condução nervosa, a electromiografia e os potenciais somatossensoriais evocados são utilizados para estimar a função nervosa periférica. No entanto, apenas avaliam as fibras muito mielinizadas, o que significa que se estes testes forem normais não se exclui uma neuropatia das fibras finas (responsáveis pelas sensibilidades dolorosa e térmica e das fibras autonómicas) comumente associadas à DN.^{3, 8, 24} Por esta razão, os testes sensoriais quantitativos (TSQ) e os potenciais evocados por laser (PEL) têm assumido um papel cada vez mais relevante no diagnóstico precoce e seguimento de neuropatias de fibras finas que não são detectadas nos estudos anteriormente mencionados.^{14, 34} Os TSQ têm como objectivo quantificar o nível de estimulação necessário para desencadear uma dada sensação.¹⁸ Os PEL constituem o método neurofisiológico actualmente mais fiável para avaliar selectivamente a função das vias nociceptivas.^{6, 14}

A imagiologia tem um lugar privilegiado na documentação de lesão do sistema nervoso. A ressonância magnética nuclear (RMN), tomografia axial computadorizada (TAC) e mesmo a radiografia (RX) podem facilitar o estabelecimento de um diagnóstico específico (por exemplo, hérnia discal, infiltração nervosa por tumor).³ Estudos sugerem que a DN crónica espontânea se associa a uma redução da actividade no tálamo contralateral enquanto na DN evocada há um aumento da actividade nas regiões talâmicas, insular e somatossensorial.^{34, 39} De realçar que a área da “imagiologia da dor” está em franco desenvolvimento, destacando-se a RMN funcional e a tomografia por emissão de positrões (PET) que avaliam a integridade anatómica das regiões activadas por estímulos nódicos como o tronco cerebral, tálamo, córtex sensorial, córtex insular e o cíngulo anterior, que podem contribuir para a DN central quando lesadas.^{24, 39}

As biópsias nervosas (por exemplo, ao nervo sural) são invasivas, testam apenas um local, não podem ser realizadas em série, são incómodas e podem não ser úteis na detecção precoce ou monitorização da progressão da neuropatia de fibras finas já que estas são difíceis de quantificar. Em alternativa, poder-se-á realizar uma biópsia cutânea. Esta pode

ser feita em vários locais permitindo estabelecer um perfil espacial do envolvimento de fibras nervosas quer da epiderme (predominantemente fibras C e fibras simpáticas que inervam as glândulas sebáceas cutâneas) quer da derme (fibras A β e A δ).¹⁴ Actualmente, realiza-se a citologia aspirativa cutânea como medida de avaliação, para examinar alterações da inervação epidérmica ao longo do tempo ou após intervenções terapêuticas em variadas condições de DN. Nos pacientes com dor é preferível a citologia cutânea à biópsia do nervo.³⁴

Com o objectivo de se identificar a causa da neuropatia podem ser feitos alguns exames bioquímicos, nomeadamente: o teste de tolerância à glicose; níveis de vitamina B12 e folato e contagem diferencial de linfócitos.³

Como supracitado, o espectro clínico da DN varia de condições óbvias de DN, a situações dolorosas sem sintomas ou com sintomas vagos de lesão nervosa. Assim, criou-se um sistema de classificação da DN cujo propósito é determinar o nível de certeza com que esse tipo de dor se manifesta no paciente e é conveniente tê-lo presente quando se avalia um paciente com suspeita de DN (Quadro IV).^{13, 40}

Os níveis “definitivo” e “provável” indicam presença estabelecida de DN enquanto o nível “possível” revela que esta condição ainda não foi estabelecida e que, por isso, exige investigação adicional. Caso o paciente não preencha os critérios para qualquer um destes níveis, é improvável que tenha DN.¹³

Terapêutica

A abordagem de pacientes com DN é complexa e a resposta aos tratamentos existentes é difícil de prever, sendo variável e muitas vezes decepcionante.^{7, 29, 41} Os objectivos do tratamento da DN envolvem o tratamento da causa subjacente, se possível (por exemplo, optimização do controlo diabético) e o tratamento sintomático de acordo com a idade, comorbilidades e medicação concomitante. A informação e apoio ao paciente são componentes críticos para o sucesso do controlo da DN. Assim, explicar ao paciente a causa da sua dor e o plano de tratamento são essenciais para o estabelecimento de objectivos realistas.^{42, 43}

Actualmente, há diversas estratégias terapêuticas para abordar a DN, incluindo terapias não-invasivas e invasivas.

Terapias não – invasivas

Evidências estabelecidas sobre a eficácia de terapias não-invasivas não-farmacológicas são limitadas. Contudo, há estudos que sugerem algum benefício na aplicação de intervenções conservadoras como prática de exercício físico e fisioterapia, estimulação nervosa eléctrica transcutânea, estimulação magnética transcraniana repetitiva e terapia comportamental cognitiva ou psicoterapia de suporte.^{3, 6, 44} Estas podem actuar como terapias adjuvantes pois são virtualmente inócuas.⁷ Portanto, estes tratamentos devem ser considerados e encorajados imediatamente após o estabelecimento do diagnóstico.⁵

Os métodos farmacológicos permanecem o sustentáculo do tratamento da DN. Sendo esta condição clínica parcial ou completamente insensível aos analgésicos comuns, as terapias médicas tendem a envolver analgésicos adjuvantes, isto é, fármacos cuja indicação elementar não é a analgesia.⁷ Deste modo, as recomendações para o tratamento de primeira linha incluem alguns antidepressivos (antidepressivos tricíclicos e inibidores da recaptação de *serotonina* e *noradrenalina*), anticonvulsivantes (gabapentina, pregabalina e carbamazepina) e lidocaina tópica. Os analgésicos opióides e o tramadol podem ser considerados de primeira linha em certas circunstâncias.⁴² Estas recomendações baseiam-se em resultados positivos de múltiplos ensaios clínicos randomizados (Quadro V).⁸

Antidepressivos

Pela sua eficácia, estes fármacos são comumente prescritos para a DN. A dose e o período de tempo requeridos para obtenção de analgesia são inferiores aos necessários para um efeito antidepressivo, logo o efeito analgésico é independente da actividade antidepressiva.⁶

Os possíveis mecanismos de acção incluem o bloqueio dos canais de Na⁺ e da recaptação de *serotonina* e *noradrenalina* assim como o antagonismo de receptores NMDA. Portanto, actuam facilitando as vias de inibição descendentes e diminuindo a sensibilização periférica e a central.^{3, 8} Evidências sugerem que os agentes com mecanismos adrenérgicos ou adrenérgicos e serotoninérgicos mistos, como os antidepressivos tricíclicos (ADT), são mais eficazes do que os inibidores selectivos da recaptação de *serotonina* (como a fluoxetina, sertralina, paroxetina, citalopram).^{3, 8, 24, 30, 42, 45} A subclasse de aminas terciárias

(amitriptilina e imipramina) foi a primariamente estudada e considerada eficaz na DN. Contudo, estes fármacos acarretam acentuados efeitos colaterais principalmente devido à inibição dos receptores H_1 – histaminérgico, α_1 – adrenérgico e colinérgicos muscarínicos. Curiosamente, os metabolitos activos da amitriptilina e da imipramina – nortriptilina e desipramina, respectivamente – apresentam menos efeitos colaterais e eficácia semelhante pelo que são preferíveis nesta situação.^{8, 30, 42}

Geralmente, inicia-se com doses baixas que serão gradualmente elevadas cada 3-7 dias até que o paciente tenha um alívio aceitável dos sintomas ou desenvolva efeitos adversos que limitem a sua administração. A detecção dos níveis sanguíneos destes compostos é indicada quando a dose diária for > 100 mg e ainda não tiver ocorrido ou alívio sintomático ou desenvolvimento de efeitos adversos intoleráveis.⁸ A decisão de iniciar o tratamento com ADT deve levar em consideração a possibilidade de toxicidade cardíaca. Estudos indicam que os ADT devem ser evitados em pacientes com história de doença cardíaca isquémica ou risco aumentado de morte súbita cardíaca. Em todos os pacientes com idade > 40 anos recomenda-se a realização de um electrocardiograma, antes da administração destes fármacos. A Hipertrofia Benigna da Próstata e o Glaucoma de ângulo fechado constituem outras duas contra-indicações relativas da aplicação deste medicamento. Particular atenção deve ser dada a pacientes com risco aumentado de suicídio ou morte accidental por overdose pois são mais letais do que outras classes de antidepressivos.^{8, 25, 42}

Os inibidores da recaptação de *serotonina* e *noradrenalina* (IRSN), venlafaxina e duloxetina, podem constituir uma alternativa aos ADT em pacientes com DN e depressão associada. São mais eficazes para o tratamento da DN do que os inibidores selectivos da recaptação de *serotonina* e melhor tolerados do que os ADT pela ausência de efeitos anticolinérgicos.^{30, 45}

Anticonvulsivantes

Os avanços recentes mais impressionantes no tratamento da DN envolvem os fármacos antiepilépticos.⁴⁵ A justificação para o seu uso nesta condição prende-se com a existência de semelhanças entre os mecanismos fisiopatológicos da DN e a epilepsia, nomeadamente a hiperexcitabilidade neuronal. Estes fármacos são estabilizadores de membrana e actuam por diferentes mecanismos como modulação dos canais de Na^+ e Ca^{2+} voltagem-dependente,

aumento dos efeitos inibitórios do GABA e diminuição da transmissão excitatória glutaminérgica.^{30, 45}

A carbamazepina actua por bloqueio dos canais de Na^+ e Ca^{2+} voltagem-dependente. Associa-se a inúmeros efeitos colaterais intoleráveis, estando aprovada, como tratamento de primeira linha, apenas na nevralgia trigeminal.^{6, 45} A sua administração obriga a monitorizações periódicas do hemograma e ionograma já que pode provocar anemia aplásica e leucopenia assim como hiponatremia no início da terapia. Há que atender também à propensão bem estabelecida da carbamazepina em alterar a atividade de várias enzimas citocromo P450, resultando numa aceleração do metabolismo de fármacos co-administrados e em interacções medicamentosas conhecidas (por exemplo, diminuição da eficácia de pílulas contraceptivas).⁸

A gabapentina é amplamente reconhecida como efectiva no tratamento da DN.^{4, 8} A sua maior vantagem é a ausência de interferência com outros fármacos anticonvulsivantes. Actua pela inibição dos canais de Ca^{2+} através da acção agonista na subunidade α -2- δ desse canal, pelo que há redução do influxo de cálcio e da libertação de neurotransmissores (*substância P*, *glutamato*, *CGRP*) ao nível dos terminais nervosos aferentes primários. Várias semanas podem ser necessárias para que se atinja uma dosagem eficaz, que normalmente se situa entre 1800-3600 mg/d (em 3 doses diárias e com aumento preferencial da dose nocturna). O início da actividade pode ser evidenciado imediatamente após a segunda semana de terapia quando a titulação é rápida mas, em regra, o efeito mais acentuado ocorre 2 semanas após a obtenção da dosagem terapêutica.^{8, 42}

A pregabalina é similar à gabapentina e parece ter eficácia semelhante. Contudo, apresenta algumas vantagens comparativamente com esta: início de acção mais rápido (benefícios evidentes em 7 dias); uma cinética linear que permite ao paciente começar a terapia já numa dose efectiva assim como uma rápida titulação para pacientes que necessitam de doses mais elevadas; e um efeito ansiolítico significativo. Os efeitos secundários são semelhantes aos desenvolvidos pela gabapentina.⁴⁵ Por se tratar de um agente relativamente recente, a segurança a longo-termo não está tão bem estabelecida quanto para a gabapentina.⁴²

A administração destes 2 últimos fármacos em pacientes com insuficiência renal obriga a diminuição da dose diária recomendada.

Lidocaína tópica

A lidocaína é um anestésico local que actua através da estabilização dos canais de Na⁺ nos axónios de neurónios periféricos de primeira ordem, bloqueando os impulsos ectópicos de forma dose-dependente. Este agente parece ser mais eficaz quando o nervo está parcialmente lesado com uma função nociceptiva residual e um excesso de canais de Na⁺ acumulado nessa zona.

Os “patches” de lidocaína a 5% são particularmente úteis na dor bem localizada. Assim, actua a nível local, sendo fracamente reabsorvida para a via sistémica. No entanto, devem ser utilizados com prudência nos pacientes que recebem medicações antiarritmicas de classe I e naqueles com disfunção hepática severa, nos quais uma concentração sanguínea excessiva é teoricamente possível.^{6, 8, 42, 45}

Analgésicos

Os analgésicos não opióides (anti-inflamatórios não esteróides, paracetamol e metamizol) têm pouca ou nenhuma eficácia na DN e podem acarretar efeitos colaterais graves quando usados por longos períodos (por exemplo, ulceração gastrointestinal e nefrotoxicidade). Daí não fazerem parte dos algoritmos para o tratamento da DN.⁶ Todavia, podem ser administrados juntamente com opióides em pacientes que apresentem uma dor neuropática e nociceptiva mista, e assim permitir a utilização de uma menor dosagem de opióides.⁴⁵

Os opióides e o tramadol têm demonstrado ser eficazes na DN em inúmeros ensaios clínicos randomizados e quando pacientes com DN não obtêm respostas satisfatórias com os agentes supracitados, isoladamente ou em combinação, estes podem ser utilizados como uma terapia de segunda linha isoladamente ou articulados com fármacos de primeira linha. Em algumas circunstâncias podem ser considerados de primeira linha: DN aguda; DN de origem neoplásica; exacerbações episódicas de dor severa e durante a titulação de um medicamento de primeira linha a uma dosagem eficaz para alívio imediato da dor.⁴²

Múltiplos estudos têm comprovado a eficácia dos analgésicos opióides orais num período de tempo que varia de 8 dias a 8 semanas em pacientes com DN de várias etiologias. Os medicamentos opióides fortes (MOFs) comercializados em Portugal e utilizados para tratamento da DN são a morfina, buprenorfina e fentanilo. Devem ser utilizados preferencialmente em formulações de libertação prolongada administradas de forma

regular, sendo o objectivo da terapêutica suprimir a dor persistente.^{45, 46} Os MOFs de libertação imediata, em regra, não devem ser utilizados no tratamento da dor crónica.⁴⁶ Em pacientes idosos, a disfunção cognitiva e problemas relacionados com a mobilidade podem emergir, o que aumenta o risco de fracturas. A maioria dos pacientes torna-se tolerante aos efeitos colaterais mais comuns embora a obstipação persista com maior frequência, por isso a terapia regular com laxantes é aconselhada. Antes de iniciar a terapia com opióides, o clínico deverá identificar factores de risco para o abuso destes fármacos nomeadamente: abuso activo de substâncias; história pregressa de abuso de opióides ou outras drogas e outras patologias psiquiátricas. Embora estes pacientes possam desenvolver tolerância analgésica, em geral, nos susceptíveis à medicação, uma dosagem estável é alcançada. Os clínicos devem informar os pacientes de que todos irão desenvolver dependência física e que, portanto, não deverão abandonar a medicação de forma abrupta.^{24, 47} Com uma cuidadosa monitorização não há uma dosagem máxima a atingir.

O tramadol é um agonista fraco dos receptores μ -opióides que também inibe a recaptação da *serotonina* e da *noradrenalina*. Vários ensaios clínicos randomizados em pacientes com DN (pós-herpética, diabética e pós-amputação) demonstraram que o tramadol reduz a dor e melhora alguns aspectos relacionados com a qualidade de vida.^{30, 42} Apresenta efeitos colaterais semelhantes à morfina, embora mais atenuados. Esses efeitos são mais evidentes quando se aumenta rápida e acentuadamente a dose e na presença de fármacos com perfil semelhante de efeitos indesejados. Um ajuste da dose é necessário, em pacientes com doença renal ou hepática e nos idosos, já que pode motivar ou exacerbar disfunção cognitiva.²⁴ Assim como com os opióides fortes está associado a potenciais abusos.⁴²

O objectivo primário da farmacoterapia na DN é o alívio sintomático utilizando apenas um fármaco. Porém, a monoterapia raramente oferece benefício suficiente.²⁵ A politerapia é recomendada quando se verifica um efeito parcial com um dos fármacos. As combinações mais estudadas e consideradas satisfatórias são: gabapentina + nortriptilina e gabapentina + morfina.^{8, 25, 30, 47, 48} As desvantagens da politerapia incluem um incremento do risco de efeitos colaterais à medida que o número de medicamentos aumenta e dificuldade em identificar qual o fármaco responsável pelos efeitos benéficos e adversos. De maneira a

contornar este último problema, é aconselhado evitar ajustes simultâneos no regime instituído e a adição de mais do que um agente no mesmo momento.⁸

Quando os pacientes não obtêm respostas satisfatórias com fármacos de primeira linha, isolados ou combinados, diversos medicamentos são considerados de segunda linha. Contudo, como estes são utilizados com menor frequência e poucos estudos examinaram a sua eficácia o seu uso não é descrito em pormenor.

Aquando da prescrição do tratamento, o clínico tem que ter em atenção que não existe um fármaco eficaz que actue em todos os casos de DN, e que dada a grande diversidade de mecanismos de acção, doenças e respostas dos pacientes, o tratamento tem de ser individualizado. Deste modo, além da analgesia, os factores a considerar incluem tolerabilidade, outros efeitos benéficos (melhoria da qualidade de vida, sono e humor), baixa probabilidade de efeitos colaterais adversos e os custos para o paciente e sistema de saúde.^{3, 49}

A figura 3 apresenta o algoritmo mais utilizado actualmente para o tratamento da DN, particularmente nas condições periféricas.^{3, 49} Para a dor central há poucos estudos disponíveis e desconhece-se se a eficácia do tratamento de uma condição pode ser reproduzida em outra causa de dor central. Assim, o algoritmo de tratamento destas condições de DN baseia-se no apresentado para a DN periférica, até que estudos mais específicos sejam realizados.⁴⁹

Vários fármacos podem ser utilizados como terapia inicial. Os tratamentos que se associam a um risco de efeitos colaterais mais baixo devem ser aplicados primariamente.^{3, 50} Muitos pacientes, nomeadamente aqueles com sintomas localizados, respondem à terapia inicial com lidocaína tópica. Nos síndromes difusos, a farmacoterapia inicia-se com um fármaco de primeira linha numa dose baixa que se aumenta gradualmente até se atingir a máxima eficácia e tolerabilidade (Quadro V). A terapia sistémica inicial poderá consistir num anticonvulsivante (gabapentina/ pregabalina) ou ADT (amitriptilina/ desipramina/ nortriptina) ou IRSN. Se a terapia inicial instaurada for eficaz e tolerada, mantém-se. Se se obtiver alívio parcial da dor, após titulação adequada, poder-se-á adicionar outro fármaco de primeira linha. Quando a resposta é ineficaz ou intolerável, o fármaco será substituído por um alternativo de primeira linha. No entanto, se os fármacos de primeira linha não

forem considerados eficazes ou toleráveis, isolados ou combinados, o tramadol ou opióides analgésicos podem ser utilizados como terapêutica de segunda linha, isolados ou combinados com um fármaco de primeira linha. Poderá, ainda, ser feita a referenciação a especialista da Dor ou a uma Unidade de Dor.^{3, 42}

Embora muitos pacientes respondam favoravelmente a dois ou três fármacos com perfis de acção sinérgicos, deve ser dada atenção ao uso de mais de três fármacos quando um incremento benéfico não surge.^{3, 8, 42} O paciente deve ter a noção de que, embora a terapia adequada esteja instituída, não é curativa e que apenas aproximadamente 70% responderão à farmacoterapia, os efeitos não serão imediatos (pois as distorções morfológicas crónicas no sistema nervoso não são susceptíveis de correcções rápidas) e que a maioria não atingirá uma remissão completa da dor.^{8, 30} Contudo, está descrito que uma redução de somente 30%-50% na DN é clinicamente relevante para os pacientes.³ Assim, ambicionar uma redução dessa magnitude na dor e melhoria na qualidade de sono, na preservação da actividade social, na capacidade de manutenção das relações pessoais e de trabalho é realista.⁶

Terapias invasivas

Numerosas técnicas cirúrgicas ablativas foram descritas como avulsão / secção nervosa, rizotomia dorsal, tractotomia espinotalâmica, cingulotomia e lobotomia frontal. Porém, estes procedimentos não são recomendados em virtude do dano adicional que podem provocar no sistema nervoso, intensificando a DN.

Entretanto, a estimulação da coluna dorsal da medula espinal tem apresentado resultados positivos em alguns estudos clínicos.⁵¹ Esta técnica assemelha-se à estimulação nervosa eléctrica transcutânea pois uma vez que procura modular a transmissão nociceptiva rostral pela estimulação de fibras grossas.

Os bloqueios nervosos temporários pela injeção de anestésicos locais ainda são usados em certas circunstâncias, apesar da sua eficácia ser controversa.⁷

Referenciação a Unidades de Dor

Esgotadas as medidas de primeira linha no tratamento e tendo em conta a complexidade dos pacientes com DN, a severidade da dor e os recursos dos cuidados de saúde, a referenciação

a um centro especializado na dor crónica é adequada. Nestes centros, as opções de tratamento farmacológico diferem bastante das usadas mais comumente pois requerem, frequentemente, procedimentos mais invasivos e monitorização intensiva.³⁰

A abordagem apresentada permite que sejam referenciados aos centros especializados apenas os pacientes com dor verdadeiramente refractária, reduzindo gastos desnecessários e aumentando o sucesso no tratamento destes pacientes.

Conclusão

A crescente identificação e diversificada etiologia da DN tornam-na cada vez mais frequente ao nível dos cuidados primários. Uma variedade de mecanismos é descrita para a indução e manutenção desta situação, mas actualmente ainda nenhum mecanismo específico foi identificado e associado a uma apresentação clínica característica, tornando o estabelecimento do diagnóstico correcto e da terapêutica adequada difíceis.²⁷

É uma condição crónica assoladora, geralmente diagnosticada através da história e achados no exame físico. Assim, a abordagem da DN deve focar-se na identificação e tratamento / controlo do processo patológico subjacente e nas lesões do sistema nervoso central ou periférico, resposta a terapias prévias e nas condições que podem ser afectadas pelo tratamento. Deste modo, seguindo o plano proposto, que oferece uma visão simples mas detalhada da DN, espera-se que os especialistas de Medicina Geral e Familiar possam diagnosticar, medicar e acompanhar estes pacientes com maior êxito. A referência a um centro especializado na dor deverá ser feita quando a sintomatologia se tornar verdadeiramente refractária, permitindo uma melhor utilização dos recursos de saúde e que cuidados mais intensivos e invasivos sejam prestados aos pacientes que maior benefício deles obtenham.^{8, 30}

Referências Bibliográficas

1. Torrance N, Smith BH, Bennett MI. Medication and treatment use in primary care patients with chronic pain of predominantly neuropathic origin. *BMC Family Practice* 2007;24:481-485.
2. Herr K. Neuropathic Pain: A Guide to Comprehensive Assessment. *Pain Management Nursing* 2004;5(4):9-18.
3. Gilron I, Watson PN, Moulin DE. Neuropathic Pain: a practical guide for the clinician. *CMAJ* 2006;175(3):265-75.
4. Vadalouca A, Siafaka J, Vrachnou E. therapeutic Management of Chronic Neuropathic Pain. *Ann NY Acad Sci* 2006;1088:164-186.
5. Closs SJ, Staples V, Bennett MI, Briggs M. Managing the Symptoms of Neuropathic Pain: an Exploration of Patients'Experiences. *J Pain Symptom Manage* 2007;34(4):422-433.
6. Baron R. Diagnosis and Treatment of Neuropathic Pain. *Dtsch Arztehl* 2006;103(41):2720-30.
7. Chong MS, Bajwa ZH. Diagnosis and Treatment of Neuropathic Pain. *J Pain Symptom Manage* 2003;25:S4-S11.
8. Chen H, Lamer TJ, Rho RH, Marshall KA, Sitzman BT, Ghazi SM et al. Contemporary Management of Neuropathic Pain for Primary Care Physian. *Mayo Clin Proc.* 2004;79(12):1533-1545.
9. Freynhagen R, Baron R, Gockel U, Tölle TR. PainDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin* 2006;22:1911-1920. [Versão portuguesa disponível em: <http://www.epgonline.org/documents/nervepain/PD-Qporq.pdf> acedido em 31/05/2009]
10. Questionários sobre dor crónica. *Revista Dor*, 2007;15(4):10-11, 56.
11. <http://www.dgs.pt>
12. Backonja MM. Defining Neuropathic Pain. *Anesth Anal* 2003;97:785-90.
13. Treede RD, Jensen TS, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW et al. Redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 2008;70:1630-1635.
14. Baron R, Tölle TR. Assessement and diagnosis of neuropathic pain. *Curr Opin Support Palliat Care* 2008;2:1-8.

15. Bennett GJ. Neuropathic Pain: A Crisis of Definition? *Anesth Anal* 2003;97:619-620.
16. Nicholson B. Differential diagnosis: nociceptive and neuropathic pain. *Am J Manag Care* 2006;12:S256-S262.
17. Finnerup NB, Sindrup SH, Jensen TS. Chronic Neuropathic Pain: mechanisms, drug targets and measurement. *Fundamental & clinical Pharmacology* 2007;21:129-136.
18. Dworkin RH. An overview of Neuropathic Pain: Syndromes, Symptoms, signs and Several Mechanisms. *Clin J Pain* 2003;18:343-349.
19. Bennett MI, Bouhassira D. Epidemiology of neuropathic pain: can we use the screening tools? *Pain* 2007;132:12-13.
20. Torrance N, Smith BH, Bennett MI. The epidemiology of Chronic Pain of Predominantly Neuropathic Origin. Results from a General Population Survey. *J Pain* 2006;7(4):281-289.
21. Hall GC, Carroll D, McQuay HJ. Primary care incidence and treatment of four neuropathic pain conditions: A descriptive study, 2002-2005. *BMC Family Practice* 2008;26(9):1-9.
22. Cavenagh J, Good P, Ravenscroft P. Neuropathic pain: are we out of the woods yet? *Internal Medicine Journal* 2006;36:251-255.
23. Bouhassira D, Lantéri-Minet M, Attal N, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain* 2008;136:380-387.
24. Dworkin RH, Backonja MM, Rowbotham MC, Bennett GJ et al. Advances in Neuropathic Pain. *Arch Neurol* 2003;60:1524-1534.
25. Jackson II KC. Pharmacotherapy for Neuropathic Pain. *Pain Practice* 2006;6:27-33.
26. Finnerup NB, Jensen TS. Mechanisms of disease: mechanism-based classification of neuropathic pain – a critical analysis. *Nat Clin Pract Neurol* 2006;2(2):107-115.
27. Vissers KCP. The clinical challenge of chronic neuropathic pain. *Disability and Rehabilitation* 2006;28(6):343-349.
28. Benzon HT. The Neuropathic Pain Scales. *Reg Anesth Pain Med* 2005;30(5):417-421.
29. Rasmussen PV, Sindrup SH, Jensen TS, Bach FW. Therapeutic outcome in neuropathic pain :relationship to evidence of nervous system lesion. *Euro J Neurology* 2004;11:545-553.

30. Namaka M, Gramlich CR, Ruhlen D, Melanson M, Sutton I, Major J. A Treatment Algorithm for Neuropathic Pain. *Clinical Therapeutics* 2004;26:951-979.
31. Galluzzi KE. Management of Neuropathic Pain. *JAOA* 2005;105(9):S12-S19.
32. Moalem G, Tracey DJ. Immune and inflammatory mechanisms in neuropathic pain. *Brain research reviews* 2006;51:240-264.
33. Thacker MA, Clarck AK, McMahon SB. Pathophysiology of Peripheral Neuropathic Pain: Immune Cells and Molecules. *Anesth Analg* 2007;105:838-847.
34. Cruccu G, Anand P, Attal N, Garcia-Larrea L, Haanpää M, Jensen TS et al. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment. *European Journal Neurology* 2004;11:153-162.
35. Putzke JD, Richards JS, Hicken BL, Ness TJ et al. Pain classification following spinal cord injury: The utility of verbal descriptors. *Spinal cord* 2002;40:118-127.
36. Hans G, Masquelier E, Cock P. The diagnosis and management of Neuropathic Pain in daily practice in Belgium: an observational study. *BMC Public Health* 2007;170(7):1-13.
37. Sullivan MJL, Lynch ME, Clarck AJ. Dimensions of catastrophic thinking associated with pain experience and disability in patients with neuropathic pain conditions. *Pain* 2005;113:310-315.
38. Krause SJ, Banckonja MM. Development of a Neuropathic Pain Questionnaire. *Clin J Pain* 2003;19:306-314.
39. Moisset X, Bouhassira D. Brain imaging of neuropathic pain. *NeuroImage* 2007;37:S80-S88.
40. Rasmussen PV, Sindrup SH, Jensen TS, Bach FW. Symptoms and signs in patients with suspected neuropathic pain. *Pain* 2004;110:461-469.
41. Attal N, Cruccu G, Hansson P, Jensen TS, Sampaio C et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Neurology* 2006;13:1153-1169.
42. Dworkin RH, Backonja M, Farrar JT, Finnerup NB, Jensen TS et al. Pharmacology management of neuropathic pain: Evidence-based recommendations. *Pain* 2007;132:237-251.
43. Arstein P. Chronic Neuropathic Pain: Issues in Patient Education. *Pain Management Nursing* 2004;5(4):31-41.
44. Leo RJ, Latif T. Repetitive Transcranial Magnetic stimulation in Experimentally Induced and Chronic Neuropathic Pain: a Review. *J Pain* 2007;8(6):453-459.

45. Stillman M. Clinical approach to patients with neuropathic pain. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2006;73 (8):726-739.
46. Utilização dos medicamentos opióides fortes na dor crónica não oncológica, Direcção-Geral da Saúde, 2008.
47. Keskinbora K, Pekel AF, Aydinli I. Gabapentin and an Opioid Combination versus Opioid Alone for the management of neuropathic cancer pain: a randomized open trial. *J Pain Symptom Manage* 2007;34:183-189.
48. Gilron I, Bailey JM, Holden RR, Weaver DF, Houlden RL. Morphine, Gabapentin, or their combination for Neuropathic Pain. *N Engl J Med* 2005;352:1324-1334.
49. Finnerup NB, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH. Algorithm for neuropathic pain treatment: An evidence based proposal. *Pain* 2005;118:289-305.
50. Beydoun A, Backonja MM. Mechanistic Stratification of Antineuralgic Agents. *J Pain Symptom Manage* 2003;25:S18-S30.
51. Monhemius R, Simpson BA. Efficacy of spinal cord stimulation for Neuropathic pain: assessment by abstinence. *Euro J Pain* 2003;7:513-519.

Quadros

Quadro I. Condições clínicas comuns associadas a DN ^{16, 24}

Sistema nervoso central

Acidente vascular cerebral
Doença de Parkinson
Esclerose múltipla
Mielopatia pós-radiação
Mielopatia associada ao HIV
Neoplasia e outras lesões ocupadoras de espaço
Nevralgia do trigémio e glossofaríngeo
Siringomielia
Traumatismo da medula espinal

Sistema nervoso periférico

Neuropatia diabética
Neuropatia de encarceramento
Neuropatia por deficit nutricional
Neuropatia por exposição a toxinas
Neuropatia relacionada com HIV
Neuropatia do membro fantasma
Neuropatia pós-herpética
Neuropatia pós-radiação
Neuropatia idiopática
Nevralgias iatrogénicas
Nevralgias pós-traumáticas
Plexopatia pós-radiação
Polineuropatia alcoólica
Polineuropatia induzida por quimioterapia
Polirradiculopatia desmielinizante inflamatória aguda e crónica
Radiculopatias
Síndrome doloroso regional complexo
Tumor – infiltração ou compressão nervosas

**Quadro II. Sintomas sensoriais e sinais
associados a DN^{3, 31}**

<u>Sintoma/sinal</u>	<u>Definição</u>
Alodinia	Dor provocada por estímulos não dolorosos.
Analgesia	Ausência de dor em resposta a estímulos normalmente dolorosos.
Disestesia	Sensações anormais desagradáveis (dolorosas).
Hiperalgisia	Resposta exagerada a um estímulo doloroso moderado.
Hiperestesia	Resposta exagerada à estimulação, excluindo sentidos especiais.
Hiperpatia	Resposta tardia e explosiva a um estímulo doloroso.
Hipoalgisia	Resposta diminuída a um estímulo doloroso moderado.
Hipoestesia	Resposta diminuída à estimulação, excluindo sentidos especiais.
Parestesia	Sensações anormais não dolorosas.
Somação temporal	Percepção de dor com intensidade crescente pela aplicação repetitiva do mesmo estímulo doloroso em intervalos curtos (< 3s).

**Quadro III. Fundamentos do diagnóstico de dor
neuropática** ^{3, 24, 27}

Anamnese

Caracterização da dor

Diagrama corporal da dor

Estado de saúde actual

Medicação (pregressa e actual)

Revisão por aparelhos e sistemas

Exame físico – neurológico

Avaliação do sistema motor

Exame somatossensorial

Exame do sistema nervoso autónomo

Exames auxiliares de diagnóstico

Imagiologia (RX, TC, RMN, PET)

Testes neurofisiológicos

Biópsia cutânea ou nervosa

Bioquímica clínica

Quadro IV. Sistema de classificação da DN¹³

Critérios a avaliar em cada paciente:

1. Dor com distribuição neuroanatômica clara plausível (Região correspondente a um território de inervação periférica ou a uma representação topográfica de uma parte do corpo no SNC)

2. História sugestiva de lesão relevante ou doença que afecte o sistema somatossensorial periférico ou central

3. Demonstração de uma distribuição clara neuroanatomicamente plausível em pelo menos um teste confirmatório (Como parte do exame neurológico, estes testes confirmam a presença de sinais neurológicos negativos ou positivos concordantes com a distribuição da dor)

4. Demonstração de uma lesão ou doença relevante em pelo menos um teste confirmatório

Nível:

Definitivo – todos os critérios

Provável – 1+ 2 + 3 ou 4

Possível – 1+ 2 sem evidência de 3 ou 4

Quadro V. Recomendações para o tratamento farmacológico de primeira linha da dor neuropática^{8, 42}

<u>Fármaco</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Titulação</u>	<u>Duração</u> <u>adequada do</u> <u>ensaio</u>	<u>Efeitos adversos</u>
Lidocaína tópica 5%	Máximo de 3 adesivos diários num período máximo de 12-18 horas	Não é necessária	3 Semanas	Exantema; Eritema cutâneo
ADT amina terciário* (amitriptilina)	25 mg ao deitar; máximo de 150 mg/d	Aumentar 25 mg/d cada 3-7 dias conforme tolerância	6-8 Sem com ≥ 2 sem com dose máxima tolerada	Bloqueio da condução cardíaca; hipotensão ortostática; sedação; efeitos anticolinérgicos; ganho ponderal
ADT amina secundário* (nortriptilina, desipramina)	25 mg ao deitar; máximo de 150 mg/d	Aumentar 25 mg/d cada 3-7 dias conforme tolerância	6-8 Sem com ≥ 2 sem com dose máxima tolerada	Sedação; bloqueio da condução cardíaca; hipotensão ortostática; confusão; efeitos anticolinérgicos; ganho ponderal (menos severos do que com aminas terciárias)
IRSN				
Duloxetina	30 mg – 1x/d até máximo de 120 mg – 2x/ d (12/12h)	Aumentar 30 mg/d após 1 semana	4 Semanas	Náuseas; obstipação; anorexia
Venlafaxina	37,5 mg/d até 225 mg/d	Aumentar 75 mg/d semanalmente	4-6 Semanas	Náuseas; obstipação; anorexia
AC				
Carbamazepina[†]	100-200 mg/d em várias doses (cada 6/8h horas) até máximo de 1200mg/d	Aumentar 100-200 mg/d semanalmente	4 Semanas	Sedação; ataxia; diplopia; náuseas; hipoNa ⁺ ; agranulocitose; anemia aplásica; exantema; síndrome de Stevens-Johnson; hepatotoxicidade

Gabapentina ‡	300-900 mg/d (8/8h) até máximo de 3600mg/d (8/8h)	Aumentar 300 mg/d semanalmente	3-8 Sem com ≥ 2 sem com dose máxima tolerada	Sedação; confusão; ganho ponderal; edema periférico
Pregabalina ‡	50-150 mg/d (8/8h) até 600 mg/d	Aumentar 300 mg/d após 1ª semana e 150 mg/d após 3-7d	4 Semanas	Sedação; confusão; edema periférico
Opióides				
Tramadol	50 mg 1-2x/d	Aumentar 50-100 mg/d cada 3-7 dias conforme tolerância	4 Semanas	Depressão respiratória; sedação; náuseas; obstipação; convulsões; hipotensão ortostática; disfunção cognitiva
Morfina (ou opióide alternativo em dose equianalgésica)	10-15mg cada 4h conforme necessário; sem dose máxima com cuidadosa titulação	Após 1-2 Sem converter numa preparação de longa acção e continuar dose de acção curta conforme necessário	4-6 Semanas	Depressão respiratória; sedação; náuseas; obstipação; disfunção cognitiva

ADT = antidepressivos tricíclicos, IRSN = inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina; AC = anticonvulsivantes

* Apenas considerar ADT amina terciário se ADT amina secundário não disponível

† Utilizada como fármaco de primeira linha apenas na nevralgia trigeminal

‡ Nos pacientes geriátricos considerar doses mais baixas e titulações mais lentas

Figuras

QUESTIONÁRIO ESPECÍFICO PARA RASTREIO DE DOR NEUROPÁTICA – DN4		
Por favor, responda às seguintes questões, assinalando uma única resposta para cada alínea.		
QUESTIONÁRIO DO DOENTE		
<u>Questão 1:</u> A dor apresenta uma, ou mais, das características seguintes?		
1 – Queimadura		
2 – Sensação de frio doloroso		
3 – Choques eléctricos		
<u>Questão 2:</u> Na mesma região da dor, sente também um ou mais dos seguintes sintomas?		
4 – Formigueliro		
5 – Picadas		
6 – Dormência		
7 – Comichão		
EXAME DO DOENTE		
<u>Questão 3:</u> A dor está localizada numa zona onde o exame físico evidencia:		
8 – Hipoestesia ao tacto		
9 – Hipoestesia à picada		
<u>Questão 4:</u> A dor é provocada ou aumentada por:		
10 – Fricção leve ("brushing")		

Figura 1 – Questionário DN4 ¹⁰

painDETECT **QUESTIONÁRIO SOBRE DOR**

Data: _____ Paciente: _____ Apellido: _____ Nome: _____

Como avalia a sua dor **agora**, neste momento?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

ausente máxima

Qual a intensidade da dor **mais forte** que sentiu nas últimas 4 semanas?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

ausente máxima

Em média, qual a intensidade da dor que sentiu nas últimas 4 semanas?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

ausente máxima

Assinale a imagem que melhor descreve a evolução da sua dor:

 Dor constante com ligeiras variações ☐

 Dor constante com crises de dor ☐

 Crises de dor sem dor nos intervalos ☐

 Crises frequentes de dor com dor nos intervalos ☐

Por favor indique a principal zona de dor



A sua dor espalha-se a outras regiões do corpo?

sim ☐ não ☐

Se sim, indique a direcção para onde a dor se espalha.

Sofre de sensação de queimadura ou ardor (p. ex., como se focasse em urtigas) nas zonas indicadas?

nenhuma ☐ insignificante ☐ ligeira ☐ moderada ☐ forte ☐ muito forte ☐

Sente uma sensação de picada ou formiguelo na zona da dor (como formigas a caminhar ou uma vibração eléctrica)?

nenhuma ☐ insignificante ☐ ligeira ☐ moderada ☐ forte ☐ muito forte ☐

Um toque superficial (com roupa, cobertor) nesta zona provoca dor?

nenhuma ☐ insignificante ☐ ligeira ☐ moderada ☐ forte ☐ muito forte ☐

Tem crises repentinas de dor na zona afectada, como choques eléctricos?

nenhuma ☐ insignificante ☐ ligeira ☐ moderada ☐ forte ☐ muito forte ☐

O frio ou o calor (como a água do banho) provoca-lhe dor ocasional nesta zona?

nenhuma ☐ insignificante ☐ ligeira ☐ moderada ☐ forte ☐ muito forte ☐

Sofre de sensação de dormência nas zonas que indicou?

nenhuma ☐ insignificante ☐ ligeira ☐ moderada ☐ forte ☐ muito forte ☐

Uma leve pressão nessa zona, por ex., com um dedo, desperta dor?

nenhuma ☐ insignificante ☐ ligeira ☐ moderada ☐ forte ☐ muito forte ☐

(A preencher pelo médico)

nenhuma insignificante ligeira moderada forte muito forte

x 0 = 0 x 1 = x 2 = x 3 = x 4 = x 5 =

Pontuação total de 35 no máximo

Figura 2a – Questionário painDETECT ⁹

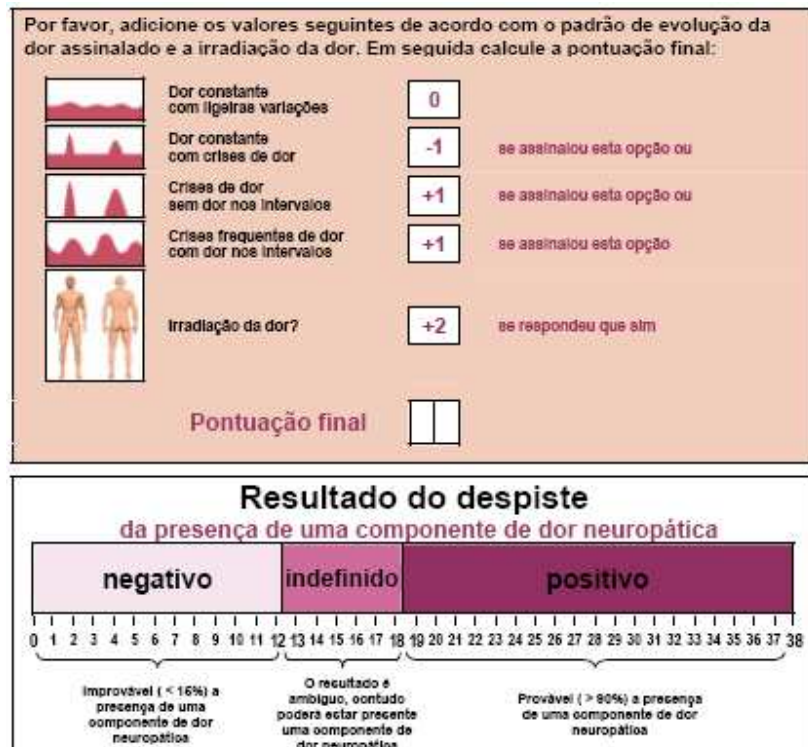


Figura 2b – Questionário painDETECT ⁹

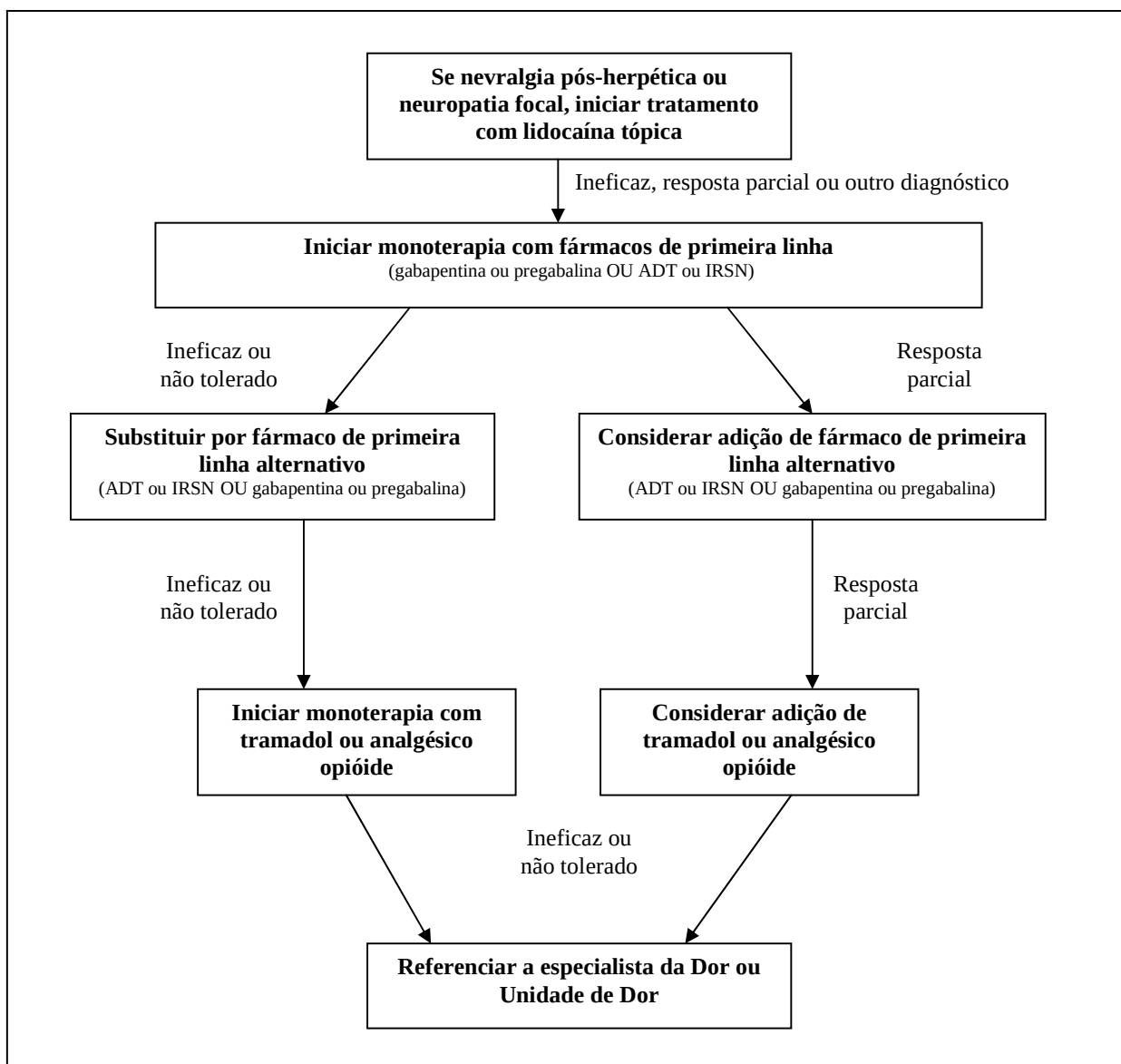


Figura 3 – Algoritmo para abordagem da dor neuropática nos cuidados primários ^{3, 49}

ADT = antidepressivos tricíclicos, IRSN = inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina; AC = anticonvulsivantes