



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2009/2010

Marina Filipa Coelho Morais

Dor neuropática: avaliação de
mecanismos num modelo experimental

Abril, 2010

FMUP



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Marina Filipa Coelho Morais

**Dor neuropática: avaliação de
mecanismos num modelo experimental**

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Farmacologia

Trabalho efectuado sob a Orientação de:

Prof. Dr. António Albino Teixeira

Revista: Dor

Abril, 2010

FMUP

Índice

Agradecimentos.....	iii
Lista de abreviaturas.....	iv
Introdução.....	2
Materiais e Métodos.....	3
Resultados.....	6
Discussão.....	8
Referências.....	9

Agradecimentos

O presente estudo foi realizado no Instituto de Farmacologia e Terapêutica da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto no ano lectivo 2009/10.

Gostaria de prestar um profundo e sincero agradecimento ao Prof. Dr. António Albino Teixeira e à Prof. Dra. Dora Pinho pela competência e paciência com que orientaram a minha tese e por todo o tempo que generosamente me dedicaram, transmitindo-me os seus ensinamentos, sugestões e críticas sempre enriquecedoras e construtivas.

Gostaria ainda de agradecer a todos os investigadores e restante pessoal do Instituto de Farmacologia e Terapêutica pela forma simpática, calorosa e sempre prestável, como me receberam neste Serviço

Lista de abreviaturas

ADT – Anti-depressores tricíclicos

AE – Anti-epilépticos

Ang – Angiotensina

Apo – Apocinina

AVC – Acidente vascular cerebral

BDNF – Factor neurotrófico derivado do cérebro

DRG – Gânglio raquidiano dorsal

ECG – Electrocardiograma

ECR – Ensaio clínico randomizado

FDA – Food and Drug Administration

IASP – Associação Internacional para o Estudo da Dor

ISRSN – Inibidores selectivos da recaptação de serotonina e noradrenalina

NDPD – Neuropatia diabética periférica dolorosa

NPH – Neuropatia pós-herpética

PAS – Pressão arterial sistólica

SNI – Lesão do nervo ciático com preservação do ramo sural

ROS – Espécies reactivas de oxigénio

Soro – Soro fisiológico

TME – Traumatismo da medula espinhal

Vei – Veículo

WD – Degeneração Walleriana

Dor neuropática: avaliação de mecanismos num modelo experimental

Marina Moraes¹, Dora Pinho^{1,2}, António Albino Teixeira^{1,2}

Resumo

A hipertensão tem sido associada à redução da dor aguda em modelos animais e no Homem, supondo-se que o sistema renina-angiotensina contribua para os mecanismos integradores do controlo da dor e da regulação cardiovascular. Algumas das acções da angiotensina são mediadas por espécies reactivas de oxigénio (ROS). Na última década, tem sido sugerido o envolvimento de ROS na indução e manutenção da dor neuropática. Sendo a oxidase do NAD(P)H uma das maiores fontes de superóxido na célula, pretende-se avaliar o seu papel na dor neuropática e esclarecer mecanismos da hipertensão e angiotensina na modulação da dor. Este estudo investigou os efeitos da apocinina (inibidor da oxidase do NAD(P)H) e da hipertensão induzida pela angiotensina no modelo de lesão do nervo ciático com preservação do ramo sural (SNI) no rato, utilizando testes comportamentais (teste de von Frey, da acetona e de *pinprick*). A SNI induziu hipersensibilidade mecânica marcada e persistente. A apocinina diminuiu a alodínia mecânica nos ratos normotensos e hipertensos. Observou-se uma redução da hiperalgesia mecânica com a apocinina, enquanto a hipertensão provocou uma hiperalgesia mais marcada. Este artigo descreve pela primeira vez a contribuição da oxidase da NAD(P)H para os sintomas dolorosos dos ratos neuropáticos. Os resultados obtidos para a hipertensão alertam para a necessidade de prosseguir os estudos da sua contribuição na dor crónica.

Palavras-chave: *Dor neuropática, Hipertensão, Lesão do Nervo Ciático com Preservação do Ramo Sural (SNI), Angiotensina II, Espécies Reactivas de Oxigénio, Oxidase do NAD(P)H, Apocinina,*

¹ Instituto de Farmacologia e Terapêutica, Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Portugal.

² IBMC – Instituto de Biologia Molecular e Celular, Universidade do Porto, Portugal.

E-mail: dpinho@med.up.pt

Abstract

Hypertension has been associated with acute pain relief in animal models and in humans, and renin-angiotensin system is thought to contribute to the integrative mechanisms of pain and cardiovascular control. Some angiotensin actions are mediated by reactive oxygen species (ROS). In the last decade, the involvement of ROS in the induction and maintenance of neuropathic pain has been suggested. Since NAD(P)H-oxidase is known to be one of the main sources of superoxide in the cell, we decided to evaluate its role on neuropathic pain and clarify hypertension and angiotensin mechanisms on pain modulation. This study investigated apocynin (NAD(P)H-oxidase inhibitor) and angiotensin-induced hypertension effects on the spared nerve injury rat model through behavioral tests (von Frey, acetone and pinprick tests). SNI induced a marked and persistent mechanical hypersensitivity. Mechanical allodynia was reduced by apocynin both in normotensive and hypertensive rats. Decreased mechanical hyperalgesia was observed with apocynin, while hypertension caused a more marked hyperalgesia. This article describes for the first time the role of NAD(P)H-oxidase on the painful symptoms of neuropathic rats. The results concerning the effects of hypertension advise for the need to proceed with the studies of its role in chronic pain.

Keywords: *Neuropathic pain, Hypertension, Spared nerve injury, Angiotensin II, Reactive Oxygen Species, NAD(P)H-oxidase, Apocynin.*

Introdução

A hipertensão tem sido associada à redução da dor aguda em modelos animais e no Homem¹. Alguns estudos sugerem que a hipoalgesia poderá estar relacionada com os processos fisiológicos associados ao desenvolvimento de hipertensão, ao invés de ser modulada pela pressão sanguínea elevada *per se*. Estes processos podem incluir a activação diferencial de aferentes sensitivos, a estimulação dos barorreceptores carotídeo e sinoaórtico, a hipossensibilidade central aos opióides² (embora existam dados controversos³) e a inibição diminuída de vias centrais inibitórias de modulação descendente da dor⁴. Assim, a hipoalgesia pode estar relacionada com uma desregulação de estruturas do sistema nervoso central que envolvem o controlo da dor e a regulação cardiovascular^{1,2,5}, como, por exemplo, o bolbo raquidiano ventrolateral caudal⁶. Na dor crónica, contudo, a relação entre a pressão arterial e a sensibilidade à dor não está bem definida, havendo autores que

descrevem uma relação negativa⁷, positiva⁸ ou inexistente⁹.

Alguns estudos indicam que o sistema renina-angiotensina, nomeadamente a angiotensina II, poderá ter um papel na hipoalgesia dos hipertensos, apesar de existirem resultados contraditórios¹⁰⁻¹¹. A angiotensina poderá exercer antinocicepção por acção na substância cinzenta periaquedutal ventrolateral¹² e um estudo ainda sugeriu que o seu local de acção poderá ser periférico¹³. Contrastando com estes resultados, a administração de angiotensina II no bolbo raquidiano ventrolateral caudal deu origem a hiperalgesia (em testes de dor aguda e sustentada), por vias indirectas^{11,14}.

A dor neuropática periférica afecta milhões de pessoas no mundo¹⁵, causando uma diminuição drástica da sua qualidade de vida, além de acarretar elevados custos à sociedade¹⁶. A epidemiologia, o diagnóstico, os mecanismos conhecidos e o tratamento actual de dor neuropática são abordados no Material Suplementar que se apresenta em anexo (Dor

Neuropática: da clínica à experimentação). A abordagem terapêutica actual tem uma eficácia limitada, o que pode dever-se às inúmeras causas de dor neuropática ou ao facto de os mecanismos subjacentes não estarem totalmente esclarecidos¹⁶.

O envolvimento de espécies reactivas de oxigénio (ROS) na indução e manutenção da dor neuropática tem sido sugerido desde há pouco mais que uma década, sabendo-se que o tratamento sistémico ou intratecal com antioxidantes é capaz de a reduzir em diversos modelos experimentais¹⁷⁻¹⁹. Estes efeitos são mediados por acções ao nível da medula espinhal^{18,20}, estando também descritas no gânglio da raiz dorsal (DRG)²¹. Não se podem, contudo, excluir possíveis acções supraespinhais. Apesar da multiplicidade de estudos realizados, o papel das ROS na fisiopatologia da dor neuropática e as suas reais possibilidades terapêuticas estão ainda longe de ser esclarecidas.

A apocinina é um catecol usado experimentalmente como inibidor da oxidase do NAD(P)H, uma das principais fontes de superóxido, que tem mostrado eficácia em patologias de vários sistemas orgânicos²². Tem sido estudada em doenças inflamatórias, como a asma, artrite e doenças cardiovasculares²³ e admite-se um potencial efeito neuroprotector em processos cerebrais isquémicos ou hemorrágicos²². Na ausência de peróxido de hidrogénio, peroxidase e de estimulação da oxidase do NAD(P)H, (necessários para a activação das suas propriedades antioxidantes), a apocinina pode manifestar um efeito oxidante intrínseco²². Apesar disso, vários estudos descrevem redução do stresse oxidativo pela apocinina^{22,24}, bem como a atenuação do aumento da pressão arterial e da hiperplasia vascular em modelos de hipertensão²⁴, por provável acção na oxidase do NAD(P)H²⁵. Em contrapartida, a hipertensão e a angiotensina II

estimulam a actividade da oxidase do NAD(P)H^{23,26-28}.

Com este estudo pretende-se avaliar pela primeira vez, através de testes comportamentais, se o tratamento com apocinina produz analgesia em ratos neuropáticos, de modo a conhecer a contribuição da oxidase do NAD(P)H. O tratamento com apocinina também foi empregue em ratos com hipertensão induzida pela angiotensina, de modo a procurar esclarecer alguns dos mecanismos através dos quais a hipertensão ou a angiotensina promoveram hipoalgesia em outros estudos. Como modelo experimental usou-se a lesão do nervo ciático com preservação do ramo sural (SNI) no Rato. Este modelo apresenta numerosas vantagens, entre as quais o facto de a lesão periférica parcial ser uma causa relativamente comum entre os doentes com dor neuropática periférica²⁹. Além disso, grande parte dos sintomas encontrados neste modelo (alodínia mecânica, hiperalgesia mecânica, alodínia ao frio e ausência de resposta no limiar ao calor) é representativa do quadro sintomático encontrado nos doentes²⁹. Finalmente, as alterações comportamentais são robustas e reprodutíveis e o modelo não apresenta um componente inflamatório tão marcado como outros modelos, o que poderá ser importante neste estudo, para a distinção entre ROS com origem axonal ou inflamatória³⁰.

Materiais e Métodos

Usaram-se ratos Wistar, machos, com pesos compreendidos entre 250 e 280 g no início das experiências. Os animais foram fornecidos pela Charles River (Barcelona, Espanha) sendo depois mantidos em condições constantes de luz (ciclos de 12 h luz/12 h escuridão), temperatura (22°C) e humidade relativa (60%), com água destilada e comida *ad libitum*. As experiências foram realizadas de acordo com as recomendações da directiva 86/609/EEC do

Conselho Europeu e as orientações éticas para o estudo da dor experimental em animais desportos³¹.

Tratamentos e grupos experimentais

O desenho experimental deste estudo é apresentado na Figura 1. Vinte e quatro animais foram aleatoriamente distribuídos por 2 grupos. Procedeu-se à implantação subcutânea de minibombas osmóticas (modelo 2002; Alza, Palo Alto, CA, E.U.A.) para infusão contínua de angiotensina II (Ang; 12 µg/kg/h, Sigma) ou soro fisiológico (Soro). Catorze dias depois (dia 0), todos os ratos foram submetidos a lesão do nervo ciático com preservação do ramo sural (SNI). Nesta altura, substituíram-se as bombas osmóticas modelo 2002, entretanto vazias, por bombas modelo 2004, que permitiram continuar a infusão de angiotensina II ou soro fisiológico até ao final do estudo (mais 4 semanas). Em cada um destes grupos, metade dos animais foi tratada *per os* com apocinina (Apo; dose média de 50 mg/kg/dia, Aldrich), enquanto a outra metade recebeu veículo (Vei), solução aquosa

com 0.15% (v/v) em DMSO (o DMSO foi necessário para solubilizar a apocinina, devido à sua baixa solubilidade em água). Este tratamento teve início no dia 0 e duração de 14 dias. Por razões de bem-estar animal (o rato é uma animal sociável sendo-lhe penoso o alojamento isolado) e, conseqüentemente, para reduzir o seu stresse, os animais foram alojados aos pares. Assim sendo, considerou-se a gaiola como unidade experimental. Deste modo, constituíram-se 4 grupos experimentais: Soro-Apo (n=3), Soro-Vei (n=3), Ang-Apo (n=3) e Ang-Vei (n=3).

Procedimentos cirúrgicos

Todos os procedimentos cirúrgicos foram realizados sob anestesia com uma mistura de cetamina (60 mg/kg) e medetomidina (0.25 mg/kg) (i.p.). As bombas osmóticas foram implantadas s.c. no dorso do rato. Catorze dias depois (dia 0), procedeu-se à cirurgia de SNI, que compreendeu axotomia e ligação dos nervos tibial e peroneal comum, deixando o nervo

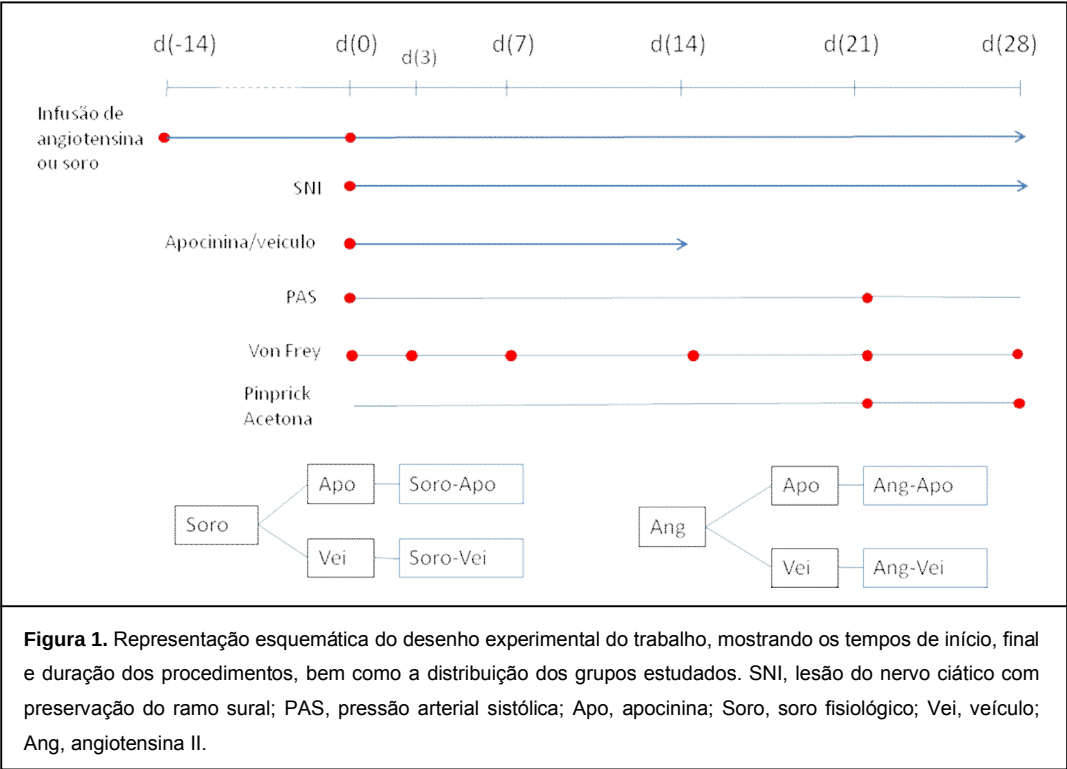
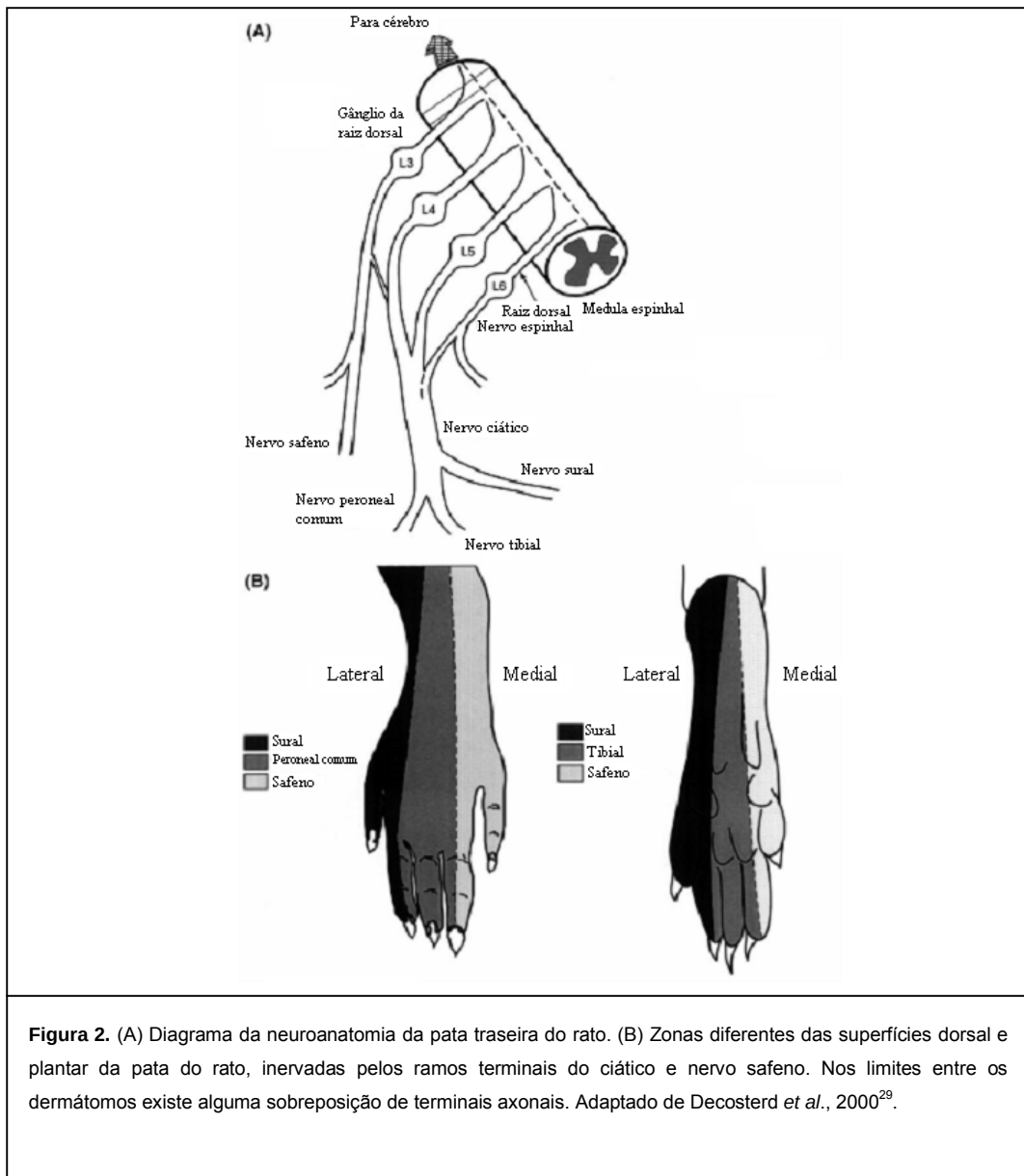


Figura 1. Representação esquemática do desenho experimental do trabalho, mostrando os tempos de início, final e duração dos procedimentos, bem como a distribuição dos grupos estudados. SNI, lesão do nervo ciático com preservação do ramo sural; PAS, pressão arterial sistólica; Apo, apocinina; Soro, soro fisiológico; Vei, veículo; Ang, angiotensina II.

sural intacto²⁹. Em descrição sucinta, fez-se uma incisão na pele da superfície lateral da coxa e uma secção através do músculo bicípete femoral, expondo o nervo ciático e os seus três ramos terminais: sural, peroneal comum e tibial (ver Figura 2). Os nervos peroneal comum e tibial foram ligados firmemente com seda 5.0 e seccionados distalmente à ligação, removendo-se 2-4 mm de coto distal do nervo, tendo sempre o cuidado de evitar contacto e/ou estiramento do nervo sural intacto. O músculo e a pele foram encerrados em duas camadas.

Medição de pressão arterial e testes comportamentais

A pressão arterial sistólica (PAS) foi avaliada em animais despertos pelo método não invasivo de medição na cauda, usando um detector de pulso fotoelétrico (LE 5000, LETICA, Barcelona, Espanha), conforme descrito por Albino-Teixeira et al.³². Brevemente, o rato foi colocado numa gaiola de restrição dentro de uma estufa a 37°C, durante 10-15 minutos. Após este período,



iniciou-se a monitorização da sua frequência cardíaca, até à sua estabilização, após o que se procedeu à medição da PA, sendo feitas várias determinações até obtenção de 4-5 valores concordantes. Foram efectuadas monitorizações da pressão arterial ao dia 0, antes da cirurgia SNI e 21 dias depois. O limiar de von Frey dos animais foi determinado antes e 3, 7, 14, 21 e 28 dias após a indução da neuropatia. Os testes de *pinprick* e acetona foram realizados apenas nos dias 21 e 28, por serem testes mais agressivos, fazendo com que em medições posteriores os ratos tenham receio em pousar a pata e estejam mais alerta para o estímulo. Antes do início da experiência, todos os animais foram habituados aos ambientes experimentais e ao experimentador, de modo a reduzir possíveis efeitos do stresse. Adicionalmente, antes de cada teste ou medição, deixou-se o animal adaptar ao ambiente experimental durante cerca de 10 minutos. A medição de PA e os testes comportamentais foram sempre realizados entre as 12:00 e as 17:00 h, de modo a evitar variações devido a flutuações do ritmo circadiano.

O teste de von Frey foi realizado conforme descrito anteriormente²⁹. Os ratos foram colocados numa grelha elevada, protegidos por uma cúpula transparente, habituados ao ambiente durante 10 minutos e depois estimulados na superfície plantar lateral da pata traseira com uma série de monofilamentos calibrados (Touch-Test® Sensory Evaluator, North Coast Medical, Morgan Hill, CA, E.U.A.) em sentido ascendente (usaram-se forças entre 0.008 e 15 g). Definiu-se o limiar de von Frey como a menor força capaz de provocar resposta de retirada em um de cinco estímulos consecutivos, atingindo-se uma região diferente da área de teste em cada apresentação²⁹. Testaram-se as patas traseiras ipsi- e contralateral. Após um intervalo de 10 minutos repetiu-se todo o procedimento, usando-se a média das duas medições para os cálculos.

Estes foram feitos usando o logaritmo dos limiares de von Frey (expressos em $\text{mg} \times 10$)³³.

A hiperlagesia mecânica foi avaliada através do teste de *pinprick*²⁹. Com os animais na grelha elevada, procedeu-se à estimulação breve da parte lateral da superfície plantar, de modo a picar mas não penetrar na pele. A duração da resposta de retirada da pata foi registada, com um tempo mínimo arbitrário de 0,5 s (para a resposta normal breve) e um máximo de 10 s.

A alodínia ao frio²⁹ foi avaliada através da aplicação, sem tocar na pele, de uma gota de solução de acetona na parte lateral da superfície plantar. Para tal usou-se uma agulha com ponta romba, ligada a uma seringa. A duração da resposta de retirada da pata foi registada, com um tempo mínimo arbitrário de 0,5 s e máximo de 20 s.

Análise estatística

Os resultados são apresentados como média $\pm$ sem. e o *n* corresponde ao número de gaiolas por grupo. A análise estatística dos resultados foi efectuada por análise de variância mono e bifactorial, usando-se o teste *post-hoc* Student-Newman-Keuls para comparações múltiplas. Valores de *P* inferiores a 0.05 foram considerados significativos.

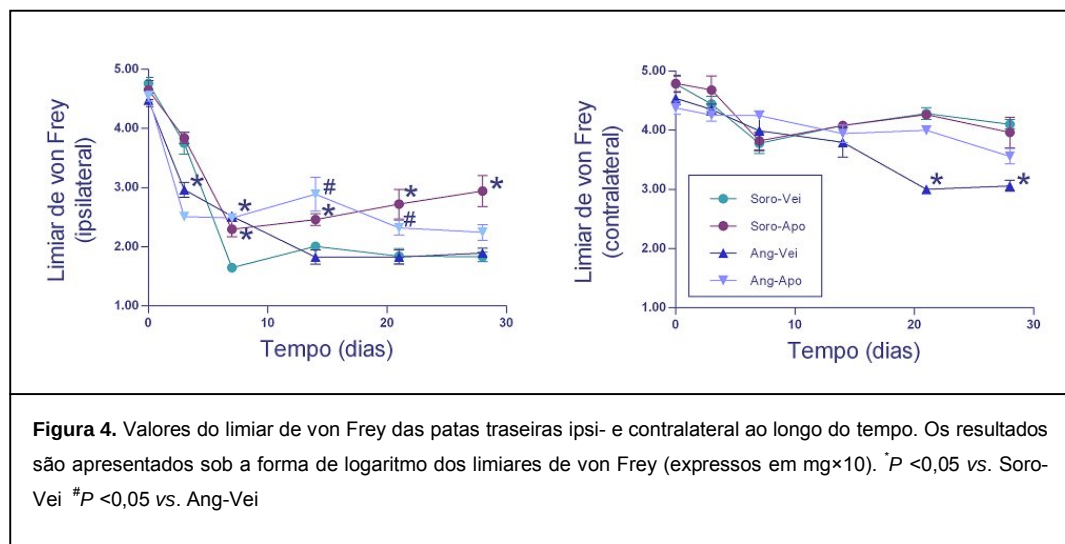
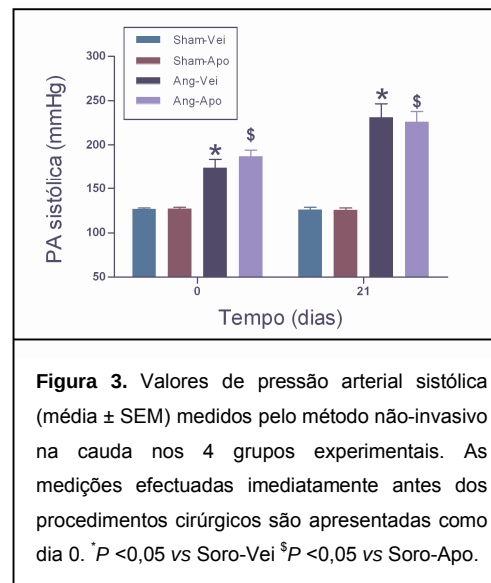
Resultados

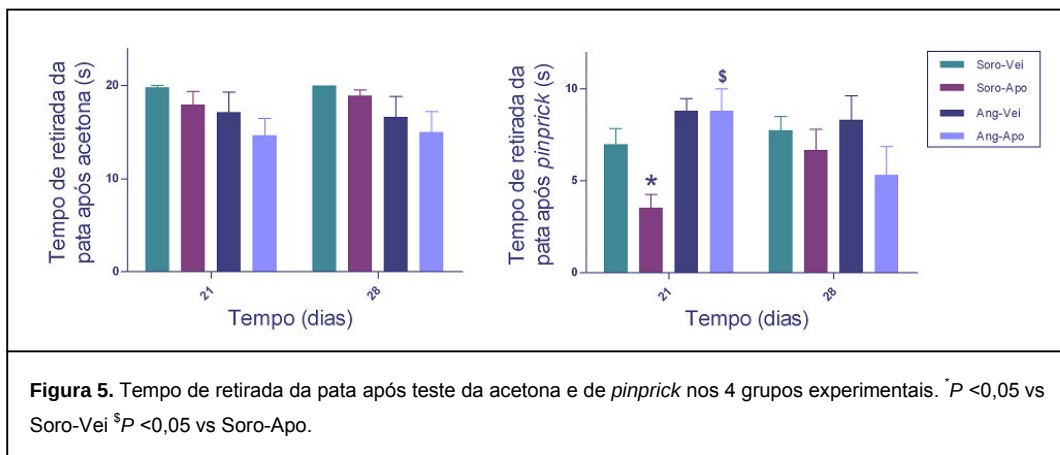
Os ratos foram pesados e as suas pressões arteriais sistólicas medidas ao longo de todo o período experimental. Antes da implantação das bombas osmóticas, a pressão arterial sistólica (PAS) era similar em todos os ratos. Os ratos infundidos com angiotensina apresentaram valores de PAS superiores aos ratos infundidos com soro, tanto no dia 0 como no dia 21 de SNI (ver Figura 3). Ao longo do estudo, verificou-se um aumento gradual de peso nos ratos normotensos (ca. 30%), enquanto os hipertensos conservaram aproximadamente o mesmo peso. Após a SNI, os ratos apresentavam a pata ipsilateral evertida, com

alguns dedos flectidos, arrastando frequentemente a pata lesionada durante a locomoção.

A alodínia mecânica foi avaliada nas patas ipsi- e contralateral dos animais, antes da indução de SNI (dia 0) e nos dias 3, 7, 14, 21 e 28 após. Os resultados podem ser observados na Figura 4. Antes da indução de SNI, não se observavam diferenças nos limiares de von Frey entre os grupos experimentais. Durante a primeira semana de neuropatia verificou-se uma redução marcada nos limiares de von Frey em todos os grupos experimentais. Nos grupos Soro-Vei e Ang-Vei, estes valores mantiveram-se baixos ao longo do resto da experiência, traduzindo uma importante alodínia mecânica, como é observado nos doentes com dor neuropática. A apocinina diminuiu a alodínia mecânica a partir dos 7 dias até ao final do estudo experimental nos ratos normotensos e aos 14 e 21 dias nos ratos hipertensos. Os limiares de von Frey da pata contralateral não mostraram diferenças ao longo do tempo de estudo na maior parte dos grupos, observando-se uma pequena (mas estatisticamente significativa) hiperalgesia aos dias 21 e 28 nos ratos tornados hipertensos por infusão contínua de angiotensina. Os testes da acetona e de *pinprick* foram efectuados nos dias 21 e 28 e os seus resultados são apresentados na Figura 5.

No teste da acetona, não se obtiveram diferenças significativas entre grupos experimentais em nenhum dos dias testados. No teste de *pinprick*, ao dia 21, os animais normotensos tratados com apocinina apresentaram um menor tempo de retirada da pata do que os animais normotensos tratados com veículo, o que está de acordo com os resultados do teste de von Frey. Os animais hipertensos tratados com apocinina mostraram um tempo de retirada aumentado em relação aos animais normotensos sujeitos ao mesmo tratamento. Não se observaram diferenças entre os grupos aos 28 dias.





Discussão

Neste estudo, a lesão do nervo ciático com preservação do ramo sural traduziu-se em hipersensibilidade mecânica marcada e persistente, tanto nos animais normotensos como nos hipertensos. O tratamento oral com apocinina, administrada a partir do dia da lesão, durante 14 dias, diminuiu esta hipersensibilidade, apontando para a sua eficácia analgésica na dor neuropática crónica, por efeito seu efeito analgésico directo ou por modificação da evolução da lesão neuronal.

Relativamente aos efeitos da hipertensão, não se observaram diferenças na alodínia mecânica entre os grupos hipertensos e normotensos, embora se tenha verificado uma hiperalgesia mecânica mais acentuada nos ratos hipertensos tratados com apocinina, quando comparados com os normotensos. Estes resultados sugerem a inversão da relação fisiológica (hipoalgesia associada à hipertensão), observada em situações de dor aguda, entre os centros de regulação cardiovascular e de dor¹. Esta inversão tem sido descrita também em outros estudos experimentais de dor persistente ou crónica, bem como em vários estudos clínicos^{5,8}. Pensa-se que possa ser provocada por um processo de mal adaptação das vias moduladoras da dor, com disfunção dos mecanismos descendentes inibitórios, maior activação das vias facilitatórias da dor e

alterações da sensibilidade dos barorreceptores⁸. Contudo, num estudo prévio efectuado pelo nosso grupo de investigação no mesmo modelo experimental (Rato com hipertensão causada pela infusão contínua de angiotensina II e neuropatia SNI), verificou-se menor sensibilidade dolorosa associada à hipertensão³⁴⁻³⁵. Esta aparente contradição poderá estar relacionada com a administração oral de DMSO 0.15% v/v (solução-veículo no tratamento oral de apocinina). De facto, tem sido descrita hiperalgesia mecânica por administração sistémica de DMSO em doses semelhantes às usadas neste trabalho³⁶, e até algumas alterações estruturais ao nível do nervo ciático, em doses pouco maiores³⁷. Também o número reduzido de unidades experimentais avaliadas poderá estar na origem desta discrepância. Há evidência de mecanismos dependentes de stresse oxidativo a mediar as acções da angiotensina II^{23,26-28}, podendo ser o elo comum integrador do controlo algico e tensional.

Normalmente, as ROS intracelulares são benéficas, protegendo contra patogénios invasores, sendo os seus níveis controlados por várias enzimas, como a SOD, catalase e glutatião³⁸. Em condições patológicas, contudo, os níveis de ROS aumentam devido a produção aumentada ou diminuição da capacidade antioxidante, podendo causar lesão, ou até mesmo morte celular¹⁸, como acontece em

várias doenças neurodegenerativas³⁹⁻⁴¹. Os superóxidos, os radicais hidroxilos e o peroxinitrito¹⁸ têm sido implicados na dor neuropática e certos antioxidantes têm-se mostrado capazes de a reduzir ou suprimir^{17-18,42-48}. A identificação dos mecanismos responsáveis pela formação das ROS, em vez da sua remoção, poderá ser a solução mais prática para o tratamento da dor⁴⁹. A oxidase da NADPH, a par da mitocôndria, é a principal fonte de formação de superóxidos na célula²². Deste modo, a utilização do seu inibidor, apocinina, poderá ser uma opção terapêutica no tratamento de dor neuropática. Num estudo de neuropatia diabética, uma dose semelhante de apocinina melhorou a perfusão nervosa periférica e a velocidade de condução no nervo ciático⁵⁰. Também os resultados deste estudo parecem apoiar esta hipótese, apesar de não se ter obtido reversão total da neuropatia.

Outra questão importante prende-se com o mecanismo pelo qual o desequilíbrio oxidoreductor pode causar dor. Sabe-se que a sensibilização das células do corno dorsal (sensibilização central), por activação de receptores de NMDA tem um papel fundamental na dor neuropática. Especula-se que as ROS possam ser importantes factores de iniciação para alguns dos mecanismos já conhecidos de sensibilização central, como a activação de

sistemas de sinalização de segundo mensageiro^{18,47,51-53}, ou expressão aumentada de genes pró-apoptóticos⁵⁴. Deste modo, a administração intratecal da apocinina poderá elucidar melhor os mecanismos e locais da sua acção.

Apesar de este estudo demonstrar a importância de ROS em certos comportamentos de dor, não foi estudada a evolução temporal dos efeitos da apocinina, nem a possibilidade do desenvolvimento de tolerância, embora se tenha verificado que, após o final do tratamento com a apocinina, o efeito analgésico ainda persistiu por mais 2 semanas. Isto poderá reflectir o período de tempo necessário à formação de superóxidos para níveis que causam dor neuropática ou a interferência com o seu envolvimento na progressão da lesão neuronal.

Em conclusão, este artigo descreve pela primeira vez a contribuição da oxidase da NADPH nos sintomas dolorosos dos ratos neuropáticos. Apesar da activação isolada desta enzima não poder explicar completamente a disfunção causada pelas ROS, novas terapêuticas que a tenham como alvo podem levar a melhorias no tratamento da dor neuropática. Os resultados obtidos para a hipertensão alertam para a necessidade de efectuar mais estudos na sua contribuição na dor crónica.

Referências

1. Ghione S. Hypertension-associated hypalgesia. Evidence in experimental animals and humans, pathophysiological mechanisms, and potential clinical consequences. *Hypertension* 1996;28:494-504.
2. France CR. Decreased pain perception and risk for hypertension: considering a common physiological mechanism. *Psychophysiology* 1999;36:683-92.
3. Edwards L, Ring C, France CR, McIntyre D, Martin U. Effects of opioid blockade on nociceptive flexion reflex thresholds and nociceptive responding in hypertensive and normotensive individuals. *Int J Psychophysiol* 2008;69:96-100.
4. France CR, Froese SA, Stewart JC. Altered central nervous system processing of noxious stimuli contributes to decreased nociceptive responding in individuals at risk for hypertension. *Pain* 2002;98:101-8.
5. Taylor BK, Roderick RE, St Lezin E, Basbaum AI. Hypoalgesia and hyperalgesia with inherited hypertension in the rat. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001;280:R345-54.
6. Morato M, Pinho D, Sousa T, Tavares I, Albino-Teixeira A. Inhibition of nociceptive responses of spinal cord neurones during hypertension involves the spinal GABAergic system

- and a pain modulatory center located at the caudal ventrolateral medulla. *J Neurosci Res* 2006;83:647-55.
7. Hagen K, Zwart JA, Holmen J, Svebak S, Bovim G, Stovner LJ. Does hypertension protect against chronic musculoskeletal complaints? The Nord-Trøndelag Health Study. *Arch Intern Med* 2005;165:916-22.
8. Bruehl S, Chung OY. Interactions between the cardiovascular and pain regulatory systems: an updated review of mechanisms and possible alterations in chronic pain. *Neurosci Biobehav Rev* 2004;28:395-414.
9. Bruehl S, Burns JW, Chung OY, et al. Hypoalgesia associated with elevated resting blood pressure: evidence for endogenous opioid involvement. *J Behav Med* 2010;33:168-76.
10. Tchekalarova J, Pechlivanova D, Kambourova T, Matsoukas J, Georgiev V. The effects of sarnesin, an Angiotensin II analogue on seizure susceptibility, memory retention and nociception. *Regul Pept* 2003;111:191-7.
11. Marques-Lopes J, Pinto M, Pinho D, et al. Microinjection of angiotensin II in the caudal ventrolateral medulla induces hyperalgesia. *Neuroscience* 2009;158:1301-10.
12. Pelegri-da-Silva A, Martins AR, Prado WA. A new role for the renin-angiotensin system in the rat periaqueductal gray

- matter: angiotensin receptor-mediated modulation of nociception. *Neuroscience* 2005;132:453-63.
13. Irvine RJ, White JM. The effects of central and peripheral angiotensin on hypertension and nociception in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1997;57:37-41.
 14. Marques-Lopes J, Pinho D, Albino-Teixeira A, Tavares I. The hyperalgesic effects induced by the injection of angiotensin II into the caudal ventrolateral medulla are mediated by the pontine A5 noradrenergic cell group. *Brain Res* 2010;1325:41-52.
 15. Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain* 2007;132:237-51.
 16. Freynhagen R, Bennett MI. Diagnosis and management of neuropathic pain. *BMJ* 2009;339:b3002.
 17. Tal M. A novel antioxidant alleviates heat hyperalgesia in rats with an experimental painful peripheral neuropathy. *Neuroreport* 1996;7:1382-4.
 18. Kim HK, Park SK, Zhou JL, et al. Reactive oxygen species (ROS) play an important role in a rat model of neuropathic pain. *Pain* 2004;111:116-24.
 19. Varija D, Kumar KP, Reddy KP, Reddy VK. Prolonged constriction of sciatic nerve affecting oxidative stressors & antioxidant enzymes in rat. *Indian J Med Res* 2009;129:587-92.
 20. Park ES, Gao X, Chung JM, Chung K. Levels of mitochondrial reactive oxygen species increase in rat neuropathic spinal dorsal horn neurons. *Neurosci Lett* 2006;391:108-11.
 21. Mao YF, Yan N, Xu H, Sun JH, Xiong YC, Deng XM. Edaravone, a free radical scavenger, is effective on neuropathic pain in rats. *Brain Res* 2009;1248:68-75.
 22. Stefanska J, Pawliczak R. Apocynin: molecular aptitudes. *Mediators Inflamm* 2008;2008:106507.
 23. Williams HC, Griendling KK. NADPH oxidase inhibitors: new antihypertensive agents? *J Cardiovasc Pharmacol* 2007;50:9-16.
 24. Sousa T, Pinho D, Morato M, et al. Role of superoxide and hydrogen peroxide in hypertension induced by an antagonist of adenosine receptors. *Eur J Pharmacol* 2008;588:267-76.
 25. Landmesser U, Cai H, Dikalov S, et al. Role of p47(phox) in vascular oxidative stress and hypertension caused by angiotensin II. *Hypertension* 2002;40:511-5.
 26. Griendling KK, Minieri CA, Ollerenshaw JD, Alexander RW. Angiotensin II stimulates NADH and NADPH oxidase activity in cultured vascular smooth muscle cells. *Circ Res* 1994;74:1141-8.
 27. Zalba G, Beaumont FJ, San Jose G, et al. Vascular NADH/NADPH oxidase is involved in enhanced superoxide production in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 2000;35:1055-61.
 28. Virdis A, Neves MF, Amiri F, Touyz RM, Schiffrin EL. Role of NAD(P)H oxidase on vascular alterations in angiotensin II-infused mice. *J Hypertens* 2004;22:535-42.
 29. Decosterd I, Woolf CJ. Spared nerve injury: an animal model of persistent peripheral neuropathic pain. *Pain* 2000;87:149-58.
 30. Shields SD, Eckert WA, 3rd, Basbaum AI. Spared nerve injury model of neuropathic pain in the mouse: a behavioral and anatomic analysis. *J Pain* 2003;4:465-70.
 31. Zimmermann M. Ethical guidelines for investigations of experimental pain in conscious animals. *Pain* 1983;16:109-10.
 32. Albino-Teixeira A, Matias A, Polonia J, Azevedo I. Blockade of adenosine receptors causes hypertension and cardiovascular structural changes in the rat. *J Hypertens Suppl* 1991;9:S196-7.
 33. Milligan ED, Mehmert KK, Hinde JL, et al. Thermal hyperalgesia and mechanical allodynia produced by intrathecal administration of the human immunodeficiency virus-1 (HIV-1) envelope glycoprotein, gp120. *Brain Res* 2000;861:105-16.
 34. Pinho D, Couto M, Patinha D, Marques-Lopes J, Tavares I, Albino-Teixeira A. Does hypertension-associated hypoalgesia occur in neuropathic pain models? *J Hypertens* 2009;27:440.
 35. Pinho D, Couto M, Patinha D, Marques-Lopes J, Tavares I, Albino-Teixeira A. Hypertensive rats subjected to peripheral neuropathy develop lower mechanical allodynia than their normotensive controls. *Frontiers in Neuroscience* 2009;Conference Abstract: 11th Meeting of the Portuguese Society for Neuroscience.
 36. Authier N, Dupuis E, Kwasiborski A, Eschaliere A, Coudore F. Behavioural assessment of dimethylsulfoxide neurotoxicity in rats. *Toxicol Lett* 2002;132:117-21.
 37. Cavaletti G, Oggioni N, Sala F, et al. Effect on the peripheral nervous system of systemically administered dimethylsulfoxide in the rat: a neurophysiological and pathological study. *Toxicol Lett* 2000;118:103-7.
 38. Tan EC, Bahrami S, Kozlov AV, et al. The oxidative response in the chronic constriction injury model of neuropathic pain. *J Surg Res* 2009;152:84-8.
 39. Olanow CW. An introduction to the free radical hypothesis in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1992;32 Suppl:S2-9.
 40. Balazs L, Leon M. Evidence of an oxidative challenge in the Alzheimer's brain. *Neurochem Res* 1994;19:1131-7.
 41. Gerlach M, Ben-Shachar D, Riederer P, Youdim MB. Altered brain metabolism of iron as a cause of neurodegenerative diseases? *J Neurochem* 1994;63:793-807.
 42. Khalil Z, Khodr B. A role for free radicals and nitric oxide in delayed recovery in aged rats with chronic constriction nerve injury. *Free Radic Biol Med* 2001;31:430-9.
 43. Khalil Z, Liu T, Helme RD. Free radicals contribute to the reduction in peripheral vascular responses and the maintenance of thermal hyperalgesia in rats with chronic constriction injury. *Pain* 1999;79:31-7.
 44. Kim HK, Kim JH, Gao X, et al. Analgesic effect of vitamin E is mediated by reducing central sensitization in neuropathic pain. *Pain* 2006;122:53-62.
 45. Wagner R, Heckman HM, Myers RR. Wallerian degeneration and hyperalgesia after peripheral nerve injury are glutathione-dependent. *Pain* 1998;77:173-9.
 46. Liu T, Knight KR, Tracey DJ. Hyperalgesia due to nerve injury-role of peroxynitrite. *Neuroscience* 2000;97:125-31.
 47. Guedes RP, Bosco LD, Teixeira CM, et al. Neuropathic pain modifies antioxidant activity in rat spinal cord. *Neurochem Res* 2006;31:603-9.
 48. Naik AK, Tandan SK, Dudhgaonkar SP, et al. Role of oxidative stress in pathophysiology of peripheral neuropathy and modulation by N-acetyl-L-cysteine in rats. *Eur J Pain* 2006;10:573-9.
 49. Kim HY, Chung JM, Chung K. Increased production of mitochondrial superoxide in the spinal cord induces pain behaviors in mice: the effect of mitochondrial electron transport complex inhibitors. *Neurosci Lett* 2008;447:87-91.
 50. Cotter MA, Cameron NE. Effect of the NAD(P)H oxidase inhibitor, apocynin, on peripheral nerve perfusion and function in diabetic rats. *Life Sci* 2003;73:1813-24.
 51. Zhang X, Wu J, Fang L, Willis WD. The effects of protein phosphatase inhibitors on nociceptive behavioral responses of rats following intradermal injection of capsaicin. *Pain* 2003;106:443-51.
 52. Zou X, Lin Q, Willis WD. Role of protein kinase A in phosphorylation of NMDA receptor 1 subunits in dorsal horn and spinothalamic tract neurons after intradermal injection of capsaicin in rats. *Neuroscience* 2002;115:775-86.
 53. Gao X, Kim HK, Chung JM, Chung K. Reactive oxygen species (ROS) are involved in enhancement of NMDA-receptor phosphorylation in animal models of pain. *Pain* 2007;131:262-71.
 54. Siniscalco D, Fuccio C, Giordano C, et al. Role of reactive oxygen species and spinal cord apoptotic genes in the development of neuropathic pain. *Pharmacol Res* 2007;55:158-66.

Dor neuropática: da clínica à experimentação

Marina Morais, Dora Pinho e António Albino-Teixeira

Introdução

A dor neuropática afecta milhões de pessoas em todo o mundo¹, embora não sejam conhecidos dados exactos². Os doentes apresentam habitualmente dor crónica que frequentemente não cede à terapêutica, causando uma considerável diminuição da sua qualidade de vida, para além de criar um grande encargo económico à sociedade².

Os modelos animais de dor neuropática periférica têm permitido uma expansão do conhecimento dos mecanismos moleculares e celulares subjacentes³, bem como o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas⁴.

Foi nosso objectivo que esta revisão constituísse uma forma de contextualização e aprofundamento clínico do tema investigado no trabalho experimental. Por isso, são abordados temas como a epidemiologia e o diagnóstico da doença, os modelos animais mais frequentemente usados na sua investigação (e relacionados com o trabalho experimental efectuado), os mecanismos fisiopatológicos envolvidos e o tratamento preconizado.

Métodos

O presente trabalho é uma revisão da literatura publicada relativa ao tema. Para a pesquisa das referências bibliográficas recorreu-se à base de dados da MedLine (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez>), entre os anos 2000 e 2010, utilizando diferentes associações das seguintes palavras-chave, bem como dos seus *Mesh*, quando disponíveis: *neuropathic pain, painful neuropathy, nociception, diagnosis, symptoms, mechanisms, treatment, peripheral neuropathy sciatic neuropathy, nerve injury, spared nerve injury, e animal models*. Foram também utilizados *related articles* da pesquisa, fornecidos pela base de dados. Foi ainda usada a *ISI Web of Knowledge* para procurar os artigos que citavam Decosterd et al., 2000⁵. Incluíram-se artigos escritos em inglês, português ou francês, cujos títulos e resumos se referiam aos temas principais da

revisão (epidemiologia, sintomas, métodos diagnósticos, modelos experimentais, mecanismos fisiopatológicos, tratamento de DN ou palavras relacionadas, como nomes de moléculas, receptores, fármacos) e foram excluídos aqueles que tratavam de uma causa em particular, os que abordavam apenas um modelo experimental, exceptuando os traumáticos, os casos clínicos e casos pontuais em que não foi possível contactar o autor quando a publicação não estava disponível.

Epidemiologia da dor neuropática

A prevalência global de dor neuropática na população geral é difícil de quantificar, devido ao grande número de causas subjacentes e falta de métodos de medição consistentes. Apesar disso, supõe-se que 6-8% da população mundial apresente dor crónica com características neuropáticas⁶⁻⁸. A sua prevalência aumenta tipicamente com a idade e gravidade da doença de base⁹ e parece ser mais frequente no sexo feminino e em pessoas com baixo grau de escolaridade⁶.

Apesar de não existir nenhuma classificação universalmente aceite, pode ser dividida em categorias, de acordo com a sua etiologia e localização anatómica (periférica ou central), como representado na Tabela 1². Esta distinção é importante porque as manifestações clínicas e a fisiopatologia diferem entre categorias¹⁰⁻¹¹. Há que salientar que nem todas as pessoas com as doenças de base nomeadas na tabela irão manifestar dor neuropática, nem há forma de prever quais as que a desenvolverão.

Embora exista uma variação global e diferentes patologias se possam sobrepor num mesmo doente, as causas mais comuns de dor neuropática periférica são provavelmente as neuralgias pós-traumática (acidental ou cirúrgica) e pós-herpética, enquanto o acidente vascular cerebral (AVC), esclerose múltipla e traumatismo da medula espinhal são as principais causas de dor neuropática central^{8,12-13}. Para além do exposto, a neuropatia diabética e a radiculopatia com componente neuropático

dão uma importante contribuição nos países desenvolvidos, enquanto doenças infecciosas (HIV, etc.), amputações e feridas de guerra são causas relevantes nos países em desenvolvimento^{8,11}. As síndromes de dor regional complexa caracterizam-se por edema, características autonómicas vigorosas (sudorese anormal e pele quente ou fria) e dor intensa¹⁴. O grande número de potenciais causas indica que o diagnóstico deverá passar pela pesquisa da doença de base^{8,11}.

Diagnóstico da dor neuropática

A DN é frequente nos cuidados primários e pode, muitas vezes, não ser reconhecida². Pode

ter uma apresentação aguda, mas na maioria dos doentes revela-se persistente ou crónica e pode persistir para além do período normal de cicatrização¹⁵. Pode ainda ser periférica ou central, sendo a periférica a mais comum¹⁶.

A Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP) define-a como “dor que aparece como consequência directa de lesão ou doença que afecta o sistema somatosensorial”¹⁷. Esta dor deve ser diferenciada da dor inflamatória ou nociceptiva, que normalmente resulta da activação de aferentes nociceptivos intactos por danos teciduais reais ou potenciais¹⁷ e que requer uma abordagem terapêutica distinta¹⁰.

Tabela 1. Classificação de síndromes de dor neuropática^{2,10}

Lesões focais e multifocais do sistema nervoso periférico

- Neuralgia pós-herpética
- Neuralgia do trigémio ou do glossofaríngeo
- Mononeuropatia diabética
- Síndromes de compressão de nervo
- Plexopatia por patologia maligna ou radiação
- Dor do membro fantasma
- Neuralgia pós-traumática
- Pós-operatória (mastectomia, toracotomia, amputação)
- Neuropatia isquémica

Polineuropatias generalizadas do sistema nervoso periférico

- Metabólica/nutricional – Diabetes mellitus, amilóide, pelagra, beribéri, deficiência nutricional múltipla, hipotireoidismo

- Tóxica – Álcool, quimioterapia com taxane, isoniazida, cisplatina, vincristina, fármacos antiretrovirais
- Infecciosa/autoimune – VIH, polineuropatia inflamatória aguda (Síndrome de Guillain-Barré), neuroborreliose

(Síndrome de Bannwarth)

- Hereditária – Doença de Fabry
- Doença maligna – carcinomatose, mieloma
- Outros – Neuropatia de pequenas fibras idiopática, eritromelalgia

Lesões do sistema nervoso central

- Traumatismo da medula espinal
- Prolapso de disco
- Acidente vascular cerebral (enfartes cerebral e espinal)
- Esclerose múltipla
- Doença de Parkinson
- Lesões cirúrgicas (rizotomia, cordotomia)
- Tumores, abscessos

Distúrbios neuropáticos dolorosos complexos

- Síndrome de dor regional complexa tipos I e II

Síndromes mistas de dor

- Dor lombar crónica com radiculopatia
- Dor cancerosa com invasão maligna de plexo
- Síndromes de dor regional complexa

Apesar disso, muitos estados de dor crónica, apresentam uma combinação dos dois tipos de dor (síndrome mista), sendo importante estudar a contribuição do componente neuropático nos doentes¹⁰.

O diagnóstico baseia-se no quadro clínico do doente², que pode ser heterogéneo dependendo das causas^{11,18}. Elementos comuns neste processo são a identificação dos sintomas dolorosos característicos (sintomas positivos), que são contíguos ou sobreponíveis a uma área de hipostesia (sintomas negativos)¹⁰, seguindo um padrão neuroanatómico ou dermatomo².

Sintomas característicos podem ir desde dor espontânea (dor que aparece sem estímulo, caracterizada por sensação de queimadura, de choques eléctricos ou em picada), que pode ser contínua ou intermitente e inclui disestesias (sensações estranhas e incomodativas na pele) e parestesias (sensações não incomodativas), até respostas exageradas provocadas por estímulos nocivos (hiperalgesia) ou inócuos (alodínia) mecânicos, térmicos ou químicos^{2,11,19}. A qualidade da dor pode variar com o tempo ou diferentes qualidades podem coexistir no mesmo paciente²⁰. A diminuição da sensibilidade acontece usualmente para estímulos nocivos ou térmicos, o que aponta para danos de fibras aferentes de pequeno diâmetro⁸ ou do tracto espinotalâmico¹⁰. Estas características podem ser evidentes poucos dias após a lesão do nervo ou podem levar meses a desenvolverem-se, podendo até surgir depois da resolução da lesão².

Existem alguns métodos de rastreio, que apresentam uma boa sensibilidade, consistindo em questionários simples e breves e baseados principalmente em termos descritivos^{19,21}. No entanto, estes não devem substituir uma boa avaliação clínica, com exame físico dirigido por uma história detalhada da dor^{19,21}. A história clínica deve clarificar a qualidade, localização, intensidade e evolução temporal dos sintomas dolorosos⁸, bem como procurar doenças subjacentes potencialmente tratáveis (recorrendo a meios complementares de diagnóstico, se necessário²²), comorbilidades, e medicação prévia e actual⁸.

No exame físico deve-se fazer a avaliação do sistema motor, com a inspecção da região, determinação da força e do tónus muscular, assim como averiguar a presença de movimentos anormais. Na análise do sistema nervoso autónomo deve-se-á prestar atenção à regulação da temperatura e da vasomotricidade,

à sudorese, a reacções pilomotoras, a eventuais alterações tróficas (pele e faneras) e a alterações adicionais (por exemplo: hipotensão postural)²⁰. A parte mais importante do exame físico é a pesquisa da sensibilidade à dor, temperatura, pressão (profunda e superficial), vibração e propriocepção do território afectado, usando a área contralateral como controlo e recorrendo a vários testes clínicos¹⁰. Uma resposta dolorosa a um estímulo leve na pele é sinal de alodínia. Hipotalgesia ou hiperatalgesia podem ser testadas pelo teste de pinprick com um monofilamento ou um objecto afiado. Um limiar térmico alterado traduz-se por uma incapacidade de distinguir objectos quentes de frios². A alodínia ao frio pode também ser avaliada pela resposta a acetona vaporizada. O aumento da intensidade da dor com estímulos repetitivos e a persistência da dor com cessação do estímulo também podem ser testados. Sintomas negativos são referidos quando, utilizando os mesmos testes, a resposta consiste na redução da sensação esperada¹⁰.

Técnicas complementares de diagnóstico mais recentes incluem testes sensoriais quantitativos, com recurso a estímulos mecânicos e térmicos padronizados¹⁰, utilização de potenciais tardios evocados por laser, para investigação das fibras nervosas mais pequenas¹⁹, citologia aspirativa cutânea, para avaliação da densidade de fibras nervosas na epiderme e sua identificação por imunocitoquímica²³ ou como medida seriada da eficácia terapêutica²⁴ e neurografia por ressonância magnética, que permite identificar lesões axonais, bem como sinais inflamatórios²⁵. No entanto, estas técnicas não estão ainda facilmente disponíveis, consomem muito tempo e custos e são, por isso, difíceis de incorporar na prática clínica².

A combinação de sintomas dolorosos com um exame físico anormal é geralmente suficiente para estabelecer o diagnóstico². Recentemente, foram criados critérios para categorizar o diagnóstico como definitivo, provável ou possível. A sua aplicação por parte dos médicos seria uma mais-valia para a prática clínica¹⁷. Além disso, devemos sempre lembrar-nos que a dor é uma experiência complexa que depende em larga medida de componentes cognitivas, emocionais e educacionais¹⁹. Estas podem influenciar a percepção da gravidade da dor, adaptação, condição física, respostas emocionais de angústia e a adesão terapêutica. Assim, para além da avaliação do estado físico, é sempre importante efectuar uma avaliação

psicossocial, tendo em conta comportamentos, crenças, expectativas, humor e impacto da dor na vida do doente²⁶.

Modelos experimentais

Um pré-requisito teórico para uma terapêutica com bases racionais consiste em fazer corresponder a medicação aos mecanismos subjacentes a sinais e sintomas específicos¹⁸. Na dor neuropática, estas relações ainda não estão bem esclarecidas. Um mecanismo isolado pode levar a múltiplas manifestações sintomáticas e alterar-se com a progressão da doença, e sintomas isolados podem resultar de múltiplos mecanismos subjacentes. Assim, o tratamento possível cinge-se normalmente ao alívio dos sintomas²⁷.

Grande parte do progresso no conhecimento dos mecanismos de indução de dor neuropática e da caracterização de novos compostos analgésicos advém do uso de modelos experimentais em ratos⁴. Os modelos de neuropatia periférica são mais usados que os centrais, uma vez que esta patologia tem maior prevalência¹⁶. Estes modelos recorrem a vários tipos de lesões nervosas³, como lesão metabólica (tratamento com estreptozocina para indução de diabetes), química (tratamento com taxol, vincristina, paclitaxel) e mecânica^{4,28}. Os modelos mais usados são os mecânicos ou traumáticos²⁹, que consistem em lesões de nervo e podem ser divididas em dois grupos principais, de acordo com a localização da lesão (raiz ventral ou dorsal, nervo espinhal, gânglio raquidiano dorsal – DRG, ou nervos periféricos) e tipo de lesão (seccionamento, crioneurólise, ligação apertada ou solta, compressão, estimulação de inflamação perineuronal, invasão por células tumorais ou radiação por laser)³. A maioria das experiências é feita na pata traseira do rato, por permitir fácil acesso cirúrgico²⁷ e observação de respostas comportamentais provocadas, normalmente, por estímulos cutâneos mecânicos e térmicos e analisadas através de limiares de sensibilidade³. Não existe ainda nenhuma norma sistemática para a medição de dor espontânea²⁷, embora a gravação em vídeo e análise de comportamentos relacionados com a dor em situações espontâneas (por exemplo, o teste de CatWalk) sejam cada vez mais frequentes³⁰⁻³¹. A pata traseira é inervada pelos segmentos espinhais L3-L6, tendo o nervo ciático o maior número de neurónios (98-99%) localizados nos segmentos L4 e L5³.

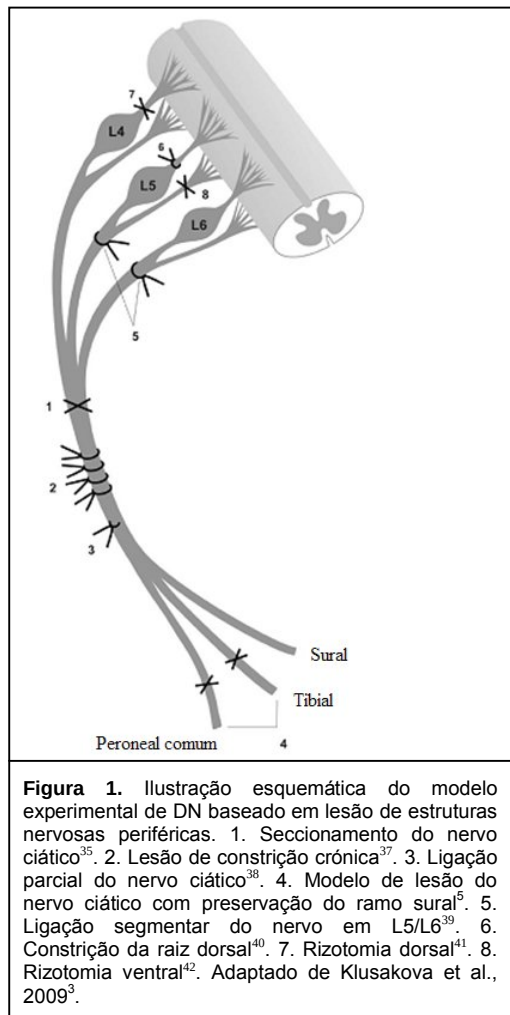
Na escolha do modelo experimental devemos ter sempre em conta que modelos baseados em diferentes tipos de lesão induzem comportamentos que representam diferentes mecanismos fisiopatológicos³. O modelo de dor por seccionamento com nervo intacto provou ser robusto, com alterações substanciais e prolongadas de sensibilidade nas respostas a estimulação mecânica e térmica, simulando de uma forma muito próxima os sintomas observados na dor neuropática clínica. É um modelo fácil de executar, relativamente não-invasivo e tem melhor reprodutibilidade que os outros modelos, sendo evidente a sua relevância no estudo do desenvolvimento e manutenção de dor neuropática³². Na Figura 1 e Tabela 2, apresenta-se uma descrição mais pormenorizada dos modelos relacionados com o nosso trabalho experimental.

Enquanto a investigação básica tem divulgado mecanismos moleculares detalhados de nocicepção, a investigação clínica tenta ligar esses mecanismos a sintomas clínicos e procura alvos de intervenção terapêutica. Assim, existem estudos de translação, que consistem na avaliação da resposta a determinado estímulo após administração de fármacos em voluntários saudáveis. Estes modelos humanos podem simular alguns aspectos da dor crónica, como a sensibilização periférica e central, enquanto outros como a dor espontânea e alterações estruturais do sistema nervoso só podem ser estudados nos doentes com dor³³.

Mecanismos fisiopatológicos

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. Os neurónios sensitivos primários (aférentes primários) detectam e convertem impulsos mecânicos, químicos e térmicos em actividade eléctrica. Esta é propagada pelos axónios nos nervos periféricos para as raízes dorsais e depois para o corno dorsal da medula espinhal. Os axónios muito mielinizados (A β) estão associados com mecanorreceptores de limiar baixo, enquanto os não mielinizados (C) ou finamente mielinizados (A δ) contêm receptores de alto limiar que transmitem os estímulos dolorosos (nociceptores)^{3,34}. A informação é, seguidamente, transmitida por neurónios da medula espinhal que projectam para o tálamo somatossensorial e medial e núcleos do tronco cerebral (núcleos pontinos, substância cinzenta

Tabela 2. Modelos animais de DN periférica					
Modelos	Definição	Mecanismos envolvidos	Vantagens	Desvantagens	Observações
<i>Secção do nervo ciático</i> ³⁵	Secção total do nervo ciático ³	-Interrupção irreversível das transmissões aferente e eferente ³ . -Extremidade distal acometida por WD ³ .	-Estudar mecanismos em doenças em que a axotomia é parte da causa.	-Impossibilidade de avaliação da alodínia e hiperalgesia no membro desnervado ³ .	-Simula neuropatia do membro fantasma, traumatismo de nervo ou lesão iatrogénica ³⁶ . -Maior grau de alodínia mecânica ³⁶ , autotomia do membro desnervado (sinal de dor espontânea ou de desnervação) ³ .
<i>Lesão de constrição crónica</i> ³⁷	Quatro anéis de suturas em torno do nervo ciático sem o estrangular ³	-Reacção inflamatória local e edema, com aumento da compressão ³ . -Mistura de neurónios aferentes intactos e lesados no DRG associado ³ . -Fibras intactas expostas a moléculas produzidas por WD das lesadas ³ .	-Adequado para estudo da contribuição da WD na indução da DN periférica ³ .	-Inadequado para distinção entre componentes de lesão inflamatórios e axonais de DN periférica ³ . -Estimulação de um número variado de axónios lesados ³ .	-Simula compressão crónica de nervo (Síndrome do túnel cárpico, hérnia discal lombar, intoxicação por metais pesados, anóxia e doenças metabólicas) ^{16,36} . -Alodínia mecânica, hiperalgesias mecânica bilateral, térmica e química, que persistem por vários meses ^{16,36} . -Podem apresentar crescimento exagerado das unhas, autotomia, ventroflexão, eversão e atrofia muscular ²⁷ .
<i>Ligação parcial do nervo ciático</i> ³⁸	Nó com estrangulação em torno de metade do nervo ciático ³	-Conservação das fibras grandes mielinizadas na parte intacta do nervo ³ . -Mistura aleatória de nervos aferentes lesionados em L4-L5, bem como mistura de nervos lesionados e intactos ³ . -Fibras intactas expostas a moléculas produzidas por WD das lesadas ³ .	-Menor componente inflamatório que o modelo de constrição ³ .	-Variabilidade no número axónios lesados ³ . -Difícil especificar o DRG e segmento da medula espinhal relacionados com a lesão ³ .	-Simula contusão nervosa ³ e Síndrome de dor regional complexa ¹⁶ . -Hiperalgesia térmica, mecânica e alodínia ao frio mais vigorosos, que surgem em poucas horas de pós-operatório e persistem por vários meses ^{3,16,36} .
<i>Modelo de lesão com nervo intacto</i> ⁵	Seccionamento dos nervos tibial e peroneal comum, deixando o sural intacto ³	-Evita o contacto entre fibras lesionadas e intactas do nervo periférico, embora todos os neurónios sejam afectados no DRG, por aí haver mistura ³ .	-Modelo tecnicamente mais simples de desnervação parcial ³² . -Variabilidade mínima no grau de lesão ³ . -Investigação do contributo dos aferentes primários lesados e dos intactos na fisiopatologia da dor ³ .		-Simula várias neuropatias periféricas ³⁶ . -Modificações: seccionamento dos nervos tibial e sural mostrou uma resposta mais vigorosa de alodínia mecânica, ao frio e dor espontânea ³ ; modelo com preservação do nervo tibial obteve alterações mais marcadas e reprodutíveis ³² . -Preserva função motora ²⁷ . Hiperalgesias mecânica e térmica ipsilateral, que surgem em poucas horas de pós-operatório e persistem por pelo menos 6 meses ^{16,36} . Sem alteração do limiar ao calor ³² .
<i>Ligação segmentar do nervo em L5/L6</i> ³⁹	Estrangulamento das raízes de L5 e L6, distalmente ao DRG, com L4 e nervo safeno (L3) intactos ³	-Num DRG em particular teoricamente todos os aferentes são ou axotomizados ou intactos ³ . -Os neurónios intactos de L4 nos segmentos nervosos distais estão incorporados num meio de WD ³ .	-Diferenciar papel dos neurónios axotomizados e intactos do DRG ³ . -Preciso e reprodutível ³ .	-Cirurgia longa, difícil execução e altamente invasiva (lesão de tecidos que podem afectar o DRG intacto próximo) ^{3,32} .	-Simula lesão do plexo nervoso ou da raiz dorsal ¹⁶ . -Retêm a função motora dos músculos proximais do membro inferior, inervados por L4 ²⁷ . -Hiperalgesia mecânica, que surge em poucas horas de pós-operatório e persiste por pelo menos 4 meses e alodínia ao calor na pata ipsilateral ^{16,36} .
WD, degeneração walleriana; DRG, gânglio radicular dorsal.					

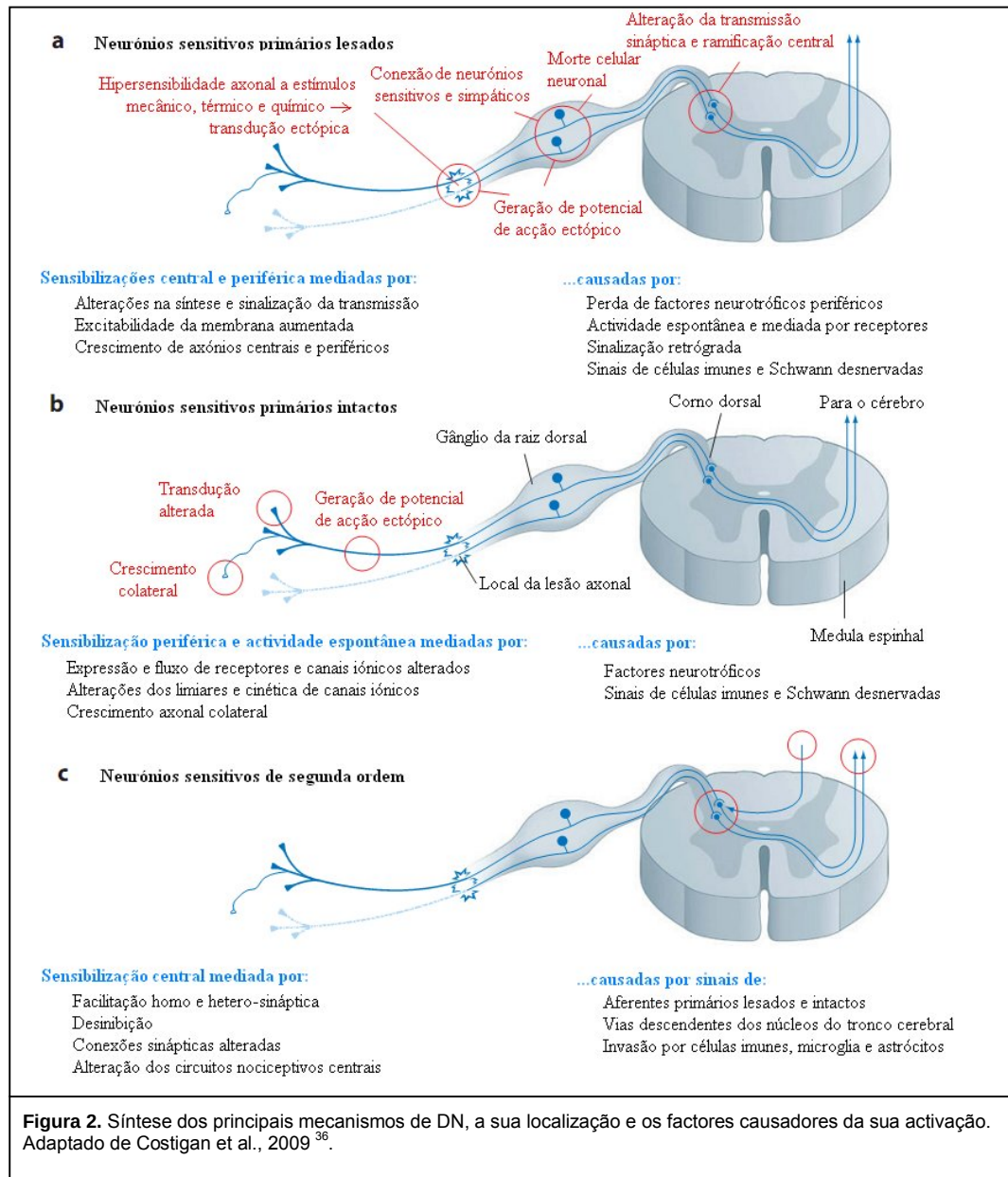


periaquedutal e formação reticular). Informação referente à intensidade, qualidade e localização da dor é transmitida do tálamo somatosensorial para o córtex sensitivo primário. Por outro lado, o sistema nervoso central utiliza vias descendentes, inibitórias ou facilitatórias, pelo fascículo dorsolateral da medula espinhal e matéria cinzenta periaquedutal, com libertação de variadas substâncias neuromoduladoras (noradrenalina, serotonina, opióides e ácido γ -aminobutírico, GABA) para modular a transmissão dos estímulos excitatórios nociceptivos^{11,34}.

Ao contrário da dor aguda, a dor crônica não tem qualquer função biológica de protecção e é caracterizada por alterações funcionais e estruturais das vias sensitivas periféricas e centrais¹¹. As alterações iniciais ocorridas nos aferentes primários causam diminuição do limiar da sensibilidade dos nociceptores e reforço dos impulsos transmitidos à medula espinhal. Um mecanismo importante de indução de dor

neuropática periférica parece ser a actividade ectópica espontânea de neurónios sensitivos primários axotomizados ou intactos, cujos corpos celulares se encontram no mesmo DRG, por um processo de excitação cruzada, resultando em amplificação da dor (sensibilização periférica, com hiperalgesia, alodínia e sensações paroxísticas)⁴. A hiperexcitabilidade dos aferentes primários causa uma resposta aumentada pelos neurónios da medula espinhal (sensibilização central), fenómeno conhecido por “wind-up”^{4,11} e que produz hiperalgesia secundária (hiperalgesia mecânica na pele que rodeia a área lesada)²⁷. Os mecanismos envolvidos são abordados com maior detalhe ao longo do texto e esquematizados na Figura 2, de modo a facilitar a compreensão dos mesmos.

Nos aferentes primários, a alteração da excitabilidade pode advir de alterações na expressão de genes e do fenótipo proteico, como a expressão em neurónios muito mielinizados do factor neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), da substância P e do peptídeo relacionado com o gene da calcitonina (CGRP), normalmente expressos apenas em neurónios de pequeno diâmetro^{3,14,27}. A extremidade distal do nervo lesado sofre degeneração Walleriana (WD), um conjunto de alterações moleculares e celulares que estimulam a regeneração dos axónios, atingindo neurónios lesados e neurónios intactos vizinhos³. Essas alterações incluem produção de mediadores inflamatórios (ATP, PGE2, 5-HT, bradicinina, epinefrina, adenosina), citocinas anti- e pró-inflamatórias (factor de necrose tumoral- α , interleucinas, factor inibitório de leucemia), quimocinas (proteína quimostática dos monocitos-1), factores neurotróficos (BDNF, factor neurotrófico derivado das células gliais, factor de crescimento do nervo, neurotrofina-3), espécies reactivas de oxigénio e aminoácidos excitatórios, por células gliais (Schwann) e células imunes (macrófagos activados) que invadem a extremidade distal do nervo lesado. A degeneração walleriana é frequente nos modelos baseados em lesões parciais^{3-4,27}. Os receptores nociceptivos das fibras C passam, deste modo, a responder a estímulos mecânicos e térmicos, normalmente inócuos, ou a ter actividade espontânea¹¹, enquanto a geração de potenciais de acção espontâneos resultantes da lesão fibras A β parece ser responsável pelo aparecimento de parestesias e disestesias²⁰. Pode ainda haver desenvolvimento de



neurónios simpáticos no gânglio da raiz dorsal dos neurónios lesados e crescimento de fibras simpáticas pós-lesão para a derme, explicando a dor mantida pelo sistema nervoso simpático^{14,27}.

A interrupção da barreira hemato-encefálica promove o transporte de moléculas na corrente sanguínea que influenciam neurónios aferentes lesados e os seus axónios no DRG associado, mas também neurónios intactos (DRG contralateral ou em segmentos espinhais diferentes)³.

A sensibilização central acontece em parte devido à perda de neurónios no DRG, provavelmente um dos estímulos iniciais que

causam a propagação das fibras Aβ dos seus terminais nas lâminas III-VI para a lâmina II, que contém neurónios nociceptivos específicos activados por estímulos dolorosos intensos, transmitida nas fibras C e Aδ³. A estimulação dolorosa dos nervos leva também à activação de receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) pós-sinápticos no corno dorsal da medula espinhal, estando acoplada à libertação de glutamato, o que resulta em despolarização aumentada e potenciais pós-sinápticos alargados (potenciação sináptica), que contribuem para a resposta dolorosa central contínua^{11,27}. A libertação de glutamato pode ser inibida pré-sinápticamente por receptores

opioides- μ , entre outros, enquanto a gabapentina e a pregabalina inibem o influxo de cálcio¹⁴. Também há evidências do aumento do número de canais de sódio e cálcio nas fibras sensitivas lesadas e nos DRG, que podem propiciar o aparecimento de dor espontânea característica^{11,27}. Outros mecanismos consistem na desorganização sináptica, expansão da área receptiva dos neurónios nos cornos dorsais e diminuição da neuromodulação inibitória GABAérgica no corno dorsal espinhal, que pode ser causada por perda de neurónios inibitórios e diminuição da expressão de receptores/transmissores⁴⁻⁵.

Áreas cerebrais associadas ao controlo da dor tiveram activação aumentada com estimulação cutânea, o que poderá reflectir mecanismos adicionais de plasticidade. A dor é considerada um comportamento integrado relacionado com emoções e regulação homeostática^{14,43}. Deste modo, há que realçar a importância de interconexões recíprocas entre as áreas analgésicas do tronco cerebral e as áreas cerebrais límbicas, córtex pré-frontal, tálamo intralaminar e hipotálamo⁴³. As vias descendentes modulatórias cortical, talâmica e periaquedutal convergem no núcleo rostroventromedial, dando origem a vias inibitórias e excitatórias. As células deste núcleo expressam receptores opioides- μ ^{14,43} e a sua sensibilização pode resultar num aumento persistente das vias descendentes de facilitação, bem como numa eficácia diminuída dos opioides⁴³.

É ainda provável que exista uma combinação entre a susceptibilidade geneticamente determinada e factores ambientais que determinam o risco de desenvolver dor neuropática³⁶.

Actualmente, estão em curso vários estudos experimentais de compostos, baseados nos mecanismos, procurando novas terapêuticas. Estes incluem o estudo de antagonistas dos receptores vanilídeos⁴⁴, o factor de estimulação de colónias de granulócitos⁴⁵ e melatonina⁴⁶, que demonstraram algum efeito analgésico, análogos selectivos dos receptores GABA_A⁴⁷, o estudo de terapias de neuroprotecção, como o uso de células estaminais, factores tróficos e antioxidantes⁴⁸, estudo de imunossuppressores ou fármacos que interfiram com as funções das células gliais, como a minociclina, antagonistas de receptores de nucleotídeos e inibidores da cinase MAP p38^{36,49}, reparação cirúrgica de nervo, que demonstrou ter uma redução notória da dor, independentemente da recuperação

nerológica⁵⁰ e abordagens biológicas, como anticorpos ou terapêutica génica⁵¹.

Apesar dos avanços recentes, a compreensão acerca dos mecanismos da DN⁵², bem como a terapêutica direccionada aos mecanismos são ainda limitados¹.

Tratamento da dor neuropática

Os medicamentos preconizados actualmente para o tratamento de doentes com DN crónica têm ainda uma eficácia imprevisível, com menos de 40-60% de doentes a obter alívio parcial, para além de a dosagem poder ser complicada e os efeitos adversos comuns^{1,53}.

As recomendações medicamentosas abordadas têm em conta consensos internacionais, directrizes actuais, revisões sistemáticas, meta-análises, resultados de ensaios clínicos randomizados (ECR) recentemente publicados e experiência clínica dos autores, discutidos sob a supervisão da IASP^{1,53-54}, apesar de existirem variações para as directrizes abordadas neste texto⁵³. Um algoritmo para o tratamento baseado na evidência deve ter em conta resultados consistentes em ECR de alta qualidade, elevado grau de alívio da dor, superioridade em relação a terapêuticas pré-existentes, persistência do efeito analgésico com poucos ou ligeiros efeitos laterais¹⁸ (apesar de em ECR superior a 12 semanas haver risco de uma separação menos definida entre o efeito do fármaco e o do placebo⁵⁵), uma melhoria significativa da qualidade de vida e baixo custo¹⁸. No entanto, tendo em vista estes critérios não existem ainda fortes evidências para os fármacos que têm actualmente alto nível de recomendação¹⁸.

A avaliação da DN passa por identificar e tratar a doença de base (por exemplo, optimização do controlo diabético) e lesões dos sistemas nervosos central e periférico, o que é raramente possível, sendo a abordagem baseada numa terapêutica sintomática¹⁸. Deve-se ainda avaliar a resposta a tratamentos prévios e detectar comorbilidades que possam ser afectadas pela terapêutica ou possam requerer ajuste da dose (cardíacas, renais, hepáticas, depressão, etc.)¹.

O doente e o médico devem estar convenientemente informados acerca da natureza do problema e estabelecer expectativas realísticas do problema⁸. A educação e o apoio do doente são essenciais durante o tratamento de DN, bem como a monitorização frequente da dor, efeitos adversos da medicação e qualidade de vida¹, de modo a facultar uma boa adesão terapêutica e

Tabela 3. Considerações sobre a selecção da medicação para o tratamento de DN					
Classe de fármacos	Índice terapêutico ^{a1} / Estágio recomendado ²	Efeitos adversos principais ¹	Precauções ¹	Outros benefícios ¹	Observações ¹
ADT aminas secundárias					
Amitriptilina ^{5b} , nortriptilina, desipramina	+ Primeira linha	Sedação, xerostomia, visão turva, ganho ponderal, retenção urinária	Doença cardíaca, glaucoma, risco de suicídio, distúrbio convulsivo, uso concomitante de tramadol e ISRS	Melhoria da depressão e da insónia	-Eficácia analgésica apoiada por ECR principalmente na NPH e NDPD. -ECG recomendado > 40 anos antes de iniciar tratamento (risco de morte súbita cardíaca). -Baratos e administrados apenas 1x/dia.
ISRSN					
Duloxetina ^b	++ Primeira ou segunda linha	Náuseas, obstipação, anorexia ³⁴	Disfunção hepática, insuficiência renal, alcoolismo, uso concomitante de tramadol	Melhoria da depressão	-Eficácia analgésica evidenciada em ECR na NDPD.
Venlafaxina	+ Primeira ou segunda linha	Náuseas, obstipação, anorexia, aumento da pressão arterial ³⁴	Uso concomitante de tramadol, doença cardíaca, síndrome de abstinência com descontinuação súbita	Melhoria da depressão	-Eficácia analgésica evidenciada em ECR em polineuropatias dolorosas de vários tipos, incluindo a NPH ²⁰ e NDPD. Estudos de outras populações apresentam resultados inconsistentes ou negativos. -Monitorização cardíaca em pacientes de risco.
AE					
Gabapentina	++ Primeira linha	Sedação, confusão, edema periférico	Insuficiência renal	Melhoria do distúrbio do sono, componentes do humor e qualidade de vida, sem interações medicamentosas	-Maior alívio da dor em comparação com placebo na NPH, NDPD, dor do membro fantasma, diversas DN periféricas, Síndrome de Guillain-Barré, DN cancerosa, dor aguda e crónica por TME, DN mista ²⁰ . -Várias semanas até atingir uma dose eficaz.
Pregabalina ^b	++ Primeira linha	Sedação, confusão, edema periférico	Insuficiência renal	Melhoria do distúrbio do sono e da ansiedade, sem interações medicamentosas	-Demonstrou eficácia analgésica em ECR na NPH, NDPD e TME ²⁰ , apesar de alguns resultados controversos.
Lidocaína tópica	++ Primeira ou segunda linha	Exantema e eritema local	Nenhuma	Sem efeitos adversos sistémicos	-Maior alívio da dor em comparação com placebo em ECR na NPH e diversas DN periféricas focais, com alodínia. -Evitar uso concomitante com anti-arrítmicos de Classe I e em doentes com insuficiência hepática grave ²⁰ .
Agonistas dos opióides^c					
Morfina, oxicodona, metadona, levorfanol	+ Segunda ou terceira linha	Náuseas/vómitos, obstipação, sedação, depressão respiratória, disfunção cognitiva ³⁴	História de toxicodependência, risco de suicídio, dificuldades na condução durante o início do tratamento	Início rápido do alívio da dor	- Demonstrou eficácia analgésica em ECR em vários tipos de DN periférica e central, incluindo NDPD, NPH, mista ²⁰ e dor do membro fantasma.
Tramadol	+ Segunda ou terceira linha	Náuseas/vómitos, obstipação, sedação, depressão respiratória, disfunção cognitiva, convulsões, hipotensão ortostática ³⁴	História de toxicodependência, risco de suicídio, dificuldades na condução durante o início do tratamento, distúrbio convulsivo, uso concomitante de ISRS, ISRSN e ADT	Início rápido do alívio da dor	- Demonstrou eficácia no alívio da dor e da qualidade de vida em ECR na NPH, NDPD, polineuropatias de diferentes etiologias e dor pós-amputação.
ADT, anti-depressores tricíclicos; ISRSN, inibidores selectivos da recaptção de serotonina e noradrenalina; AE, anti-epilépticos; ISRS, inibidor selectivo da recaptção da serotonina, ECR, ensaios clínicos randomizados; NPH, neuropatia pós-herpética; NDPD, neuropatia diabética periférica dolorosa; ECG, electrocardiograma; TME, traumatismo da medula espinal.					
^a Probabilidade de alívio da dor em relação à probabilidade de efeitos adversos, sendo "+" mais favorável.					
^b Insuficiência de experiência clínica e de dados de segurança a longo termo, porque são novos no mercado.					
^c Primeira linha apenas em determinadas circunstâncias; ver texto.					

um tempo adequado de ensaio¹¹. A conduta terapêutica passará também por métodos não farmacológicos de lidar com a dor, como a redução do stresse, uma boa higiene do sono, fisioterapia^{1,11}, terapêutica cognitivo-comportamental, apesar da sua modesta contribuição²⁶ e ainda por técnicas de estimulação eléctrica transcutânea, electroacupunctura e intervenções cirúrgicas, como estimulação espinhal e do córtex motor ou cirurgia ablativa, esta menos recomendada por possibilidade de dano nervoso adicional^{2,11,18}.

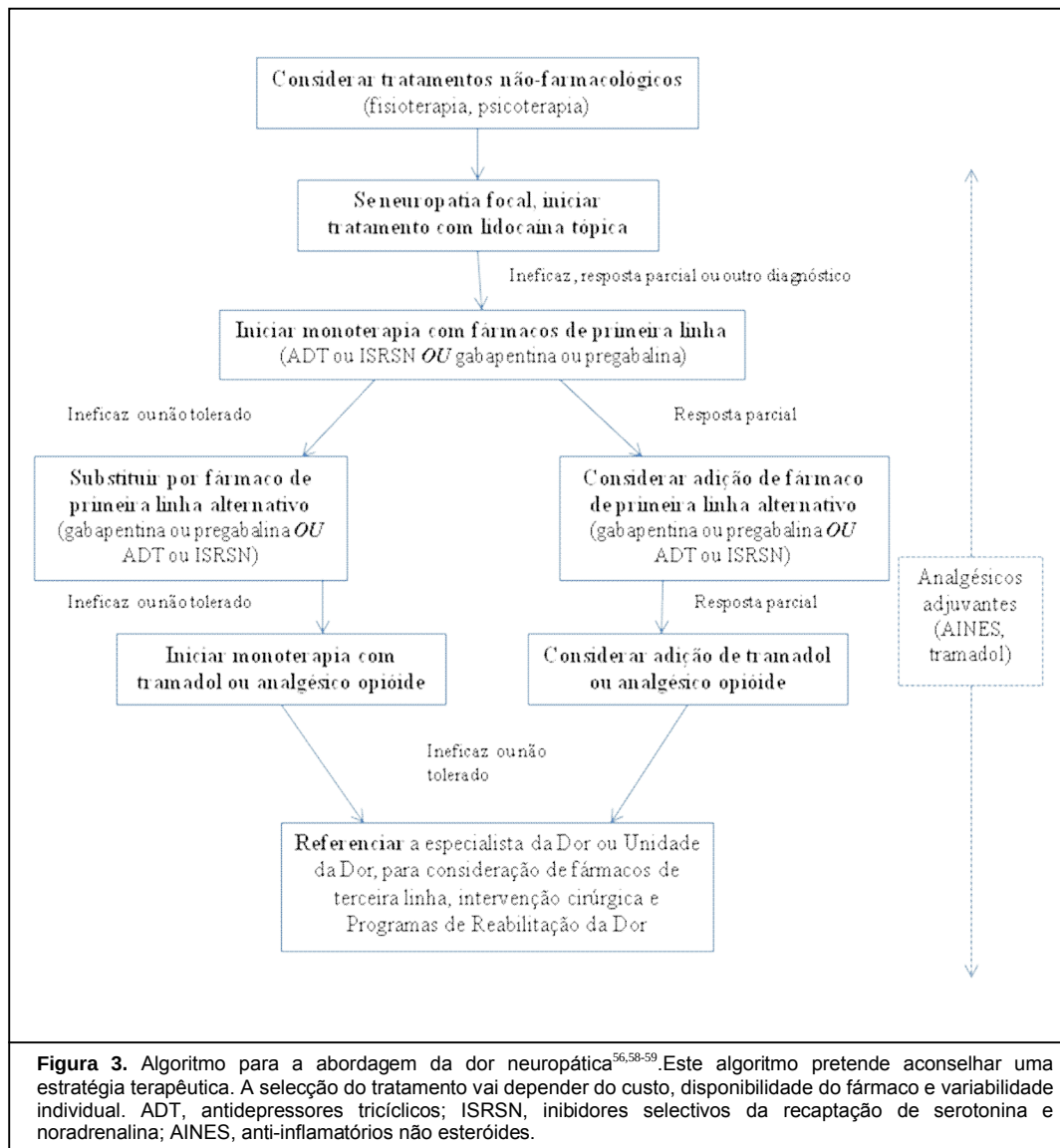
A terapêutica farmacológica é ainda a componente principal do tratamento. A maioria dos ECR para terapêutica sintomática tem examinado a neuropatia pós-herpética ou a neuropatia diabética. Por outro lado, os novos medicamentos são validados quase exclusivamente em modelos animais traumáticos⁵³⁻⁵⁴. Para além disso, sabe-se que a heterogeneidade em relação à resposta terapêutica e padrão de sinais e sintomas está a aumentar. Embora se desconheça se os resultados obtidos para um tipo de dor neuropática se adequa a outros, sugere-se que medicações eficazes em um ou mais tipos de

DN têm maior probabilidade de serem eficazes noutras neuropatias^{54,57}.

Dado existir evidência insuficiente quanto à eficácia ou segurança dos fármacos, a sua administração deve seguir prioridades específicas para cada doente de acordo com mecanismos subjacentes, efeitos adversos, interações medicamentosas, comorbilidades que podem ser melhoradas por efeitos não-analgésicos dos fármacos (perturbação do sono, depressão, ansiedade), custos e risco de dependência e overdose^{1,18,53}. Deste modo, a abordagem terapêutica deve ser escalonada, segundo um processo de ensaio-erro, com o intuito de identificar o fármaco ou combinação de fármacos que oferece o maior alívio da dor e menos efeitos adversos num dado doente, usando as doses eficazes mais baixas^{1,18,53}. A terapêutica combinada pode permitir um alívio mais rápido, mas deve ser ponderada em razão de efeitos adversos adicionais, interações dos fármacos, custo aumentado e adesão terapêutica diminuída devido ao regime terapêutico mais complexo¹. Uma das estratégias usadas consiste em utilizar dois ou mais agentes com mecanismos diferentes de acção em doses mais baixas¹¹.

Tabela 4. Considerações sobre a prescrição da medicação para o tratamento de DN			
Classe de fármacos	Dosagem ¹	Titulação ¹	Duração adequada do ensaio ^{a1}
<i>ADT aminas secundárias</i>			
Nortriptilina, desipramina	25 mg ao deitar; máximo de 150 mg/d	Aumentar 25 mg/d cada 3-7 dias conforme tolerância, titulação lenta	6-8 sem com ≥2 sem com dose máxima tolerada
<i>ISRSN</i>			
Duloxetine	30 mg 1x/d até máximo de 120 mg 2x/d (12/12h) ²	Aumentar 60 mg/d após 1 semana	4 sem
Venlafaxina	37,5 mg/d até 225 mg/d	Aumentar 75 mg/d semanalmente	4-6 sem
<i>AC</i>			
Gabapentina	100-300 mg/d (8/8h) até máximo de 3600 mg/d (8/8h)	Aumentar 100-300 mg/d (8/8h) semanalmente ¹	3-8 sem com ≥2 sem com dose máxima tolerada
Pregabalina	50 mg/d (8/8h) até 600 mg/d	Aumentar 300 mg/d após 1ª sem e 150 mg/d após 3-7d	4 sem
<i>Lidocaína tópica</i>	Máximo de 3 adesivos diários num período máximo de 12h	Não é necessária	3 sem
<i>Agonistas dos opióides</i>			
Morfina, oxicodona, metadona, levorfanol	Iniciar com opióides de curta duração, a cada 4-6h. Para morfina: 10-15 mg cada 4h ou conforme necessário; até 300 mg/d ²	Após 1-2 sem converter numa preparação de longa acção e continuar dose de acção curta conforme necessário	4-6 sem
Tramadol	50 mg 1-2x/d até 400 mg/d	Aumentar 50-100 mg/d cada 3-7 dias conforme tolerância	4 sem

^a Duração adequada do ensaio: período de tempo necessário para determinar a eficácia do medicamento.



As Tabelas 3 e 4 resumem as considerações sobre a selecção e prescrição da medicação para o tratamento de DN, com administração oral ou tópica, enquanto a Figura 3 apresenta o algoritmo mais usado actualmente para o tratamento de DN, particularmente na neuropatia periférica.

As recomendações para os **fármacos de primeira linha** para a DN baseiam-se em resultados de múltiplos ECR e incluem os antidepressores tricíclicos (ADT) e inibidores selectivos da recaptção de serotonina e noradrenalina (ISRSN), anti-epilépticos (AE) e lidocaína tópica^{1,11,18}.

Os ADT têm um grande número de acções, particularmente a capacidade de inibir a recaptção de serotonina e noradrenalina de

terminais pré-sinápticos e o reforço das vias inibitórias do tronco cerebral, por antagonismo de receptores NMDA³⁶. Para além disso, bloqueiam vários receptores (colinérgicos, adrenérgicos, histaminérgicos e de canais iónicos, como o de Na⁺), apresentando, por isso, muitos efeitos secundários¹⁸. Eles incluem a amitriptilina, nortriptilina e desipramina, sendo a amitriptilina a mais extensamente usada, por requerer doses mais baixas⁵⁶. Deve-se monitorizar os ADT para doses superiores a 50-75 mg/dia, devido a potencial toxicidade cardíaca^{11,18}.

Os ISRSN estudados para a DN são a duloxetina e a venlafaxina. Podem constituir uma alternativa aos ADT em pacientes com DN e depressão associada, sendo relativamente

bem tolerados pela ausência de efeitos anticolinérgicos¹⁸.

Os AE incluem a gabapentina e a pregabalina, que apresentam eficácia e tolerabilidade similares e produzem efeitos adversos dependentes da dose^{1,54}. Ambas se ligam à subunidade $\alpha 2\text{-}\delta$ de canais de cálcio dependentes de voltagem, diminuindo a libertação de glutamato, noradrenalina e substância P, por diminuição do influxo de cálcio para as células¹⁸. Em doentes geriátricos ou com disfunção renal, dever-se-á proceder a uma redução da dose de ambos os fármacos¹.

A lidocaína tópica é um anestésico local que actua através da estabilização dos canais de Na^+ nos axónios de aferentes de primeira ordem, bloqueando os impulsos ectópicos de forma dependente da dose. É recomendada em doentes com DN periférica localizada, mas não na DN central. Existe na forma de adesivo a 5% ou gel¹.

Os **fármacos de segunda linha** para tratamento sintomático da DN incluem os agonistas dos opióides e o tramadol, que são usados, isolados ou combinados com fármacos de primeira linha, quando os doentes não têm uma resposta satisfatória ou não toleram a terapêutica de primeira linha, isolada ou em associação. Os agonistas dos opióides e o tramadol podem ser usados como fármacos de primeira linha, por um curto período de tempo, quando é necessário alívio imediato da dor durante a titulação de um fármaco de primeira linha para uma dose eficaz, em agudizações de dor grave, na DN aguda e na DN de origem cancerosa,^{1,54}.

Os opióides têm um papel importante na prevenção da transmissão da dor para centros superiores. Eles demonstraram uma redução da magnitude da dor similar à obtida com outros tratamentos de DN (gabapentina, ADT). No entanto, os opióides são considerados fármacos de segunda linha porque: 1) originam mais frequentemente efeitos adversos que os de primeira linha, 2) a segurança a longo prazo não foi sistematicamente estudada (podem estar associados ao aparecimento de alterações imunológicas e hipogonadismo), 3) está descrito um fenómeno de hiperalgesia induzida por opióides e 4) existe a possibilidade destes fármacos causarem dependência, apesar de este efeito não ter sido significativo em ECR^{1,11,18}. Os medicamentos opióides fortes comercializados em Portugal e utilizados para tratamento da DN são a morfina, buprenorfina e fentanilo⁶⁰.

O tramadol é um agonista de μ -opióides fraco que também inibe a recaptção de noradrenalina e serotonina, podendo ser um pouco menos eficaz que analgésicos opióides mais fortes. Apresenta um potencial de dependência inferior ao dos opióides fortes¹⁸. A redução da dose é necessária em doentes com doenças renal ou hepática e nos idosos¹.

A utilização dos **fármacos de terceira linha** assenta em resultados de um único ECR ou resultados inconsistentes de múltiplos ensaios. Estes fármacos podem ser usados como fármacos de segunda linha quando o tratamento com agonistas de opióides não está indicado ou quando a história do doentes sugere um maior potencial para a sua eficácia. Os fármacos de terceira linha incluem anti-epilépticos (lamotrigina, carbamazepina, oxcarbazepina, topiramato, ácido valpróico, lacosamida), anti-depressores (bupropiona, citalopram, paroxetina), mexiletina (análogo da lidocaína administrado por via oral), antagonistas dos receptores do N-metil-D-aspartato (NMDA) (dextrometorfano, memantina) e capsaicina tópica^{1,18,54}.

A lamotrigina bloqueia canais de Na^+ dependentes de voltagem e inibe a libertação de aminoácidos excitatórios mediada por influxo de Na^+ de neurónios pré-sinápticos. A lamotrigina demonstrou alguma eficácia em pequenos ensaios na neuralgia do trigémio, dor pós-AVC em doses superiores a 200mg/dia, Síndrome de dor complexa regional e dor na infecção por VIH. É geralmente bem tolerada¹⁸, podendo ser considerada um fármaco de segunda linha². A carbamazepina e oxcarbazepina bloqueiam canais de Na^+ . A carbamazepina é o tratamento de eleição na neuralgia do trigémio^{1,18}. O valproato apresentou eficácia, com um número baixo de doentes necessários tratar para obter alívio num doente⁵⁶, apesar de não ser incluído e ECR mais recentes. Os bloqueadores dos receptores da NMDA foram estudados na tolerância aos opióides, podendo ajudar na redução da necessidade de morfina¹¹. A capsaicina tópica (creme) mostrou uma eficácia significativa na neuropatia pós-herpética, tendo o inconveniente de necessitar de aplicação múltipla diária na área dolorosa, pelos seus efeitos irritantes^{11,18}.

Os inibidores selectivos da serotonina (citalopram, paroxetina) demonstram pouco ou nenhum efeito¹⁸. Podem ser usados como terapia adjuvante para doentes com dor e depressão, a quem os ADT são contraindicados¹¹, pois são mais seguros⁵⁴. A

utilidade dos anti-inflamatórios não esteróides é limitada¹¹, podendo ser administrados juntamente com opióides em pacientes que apresentem uma DN e nociceptiva mista, e assim permitir a utilização de uma menor dosagem de opióides⁶¹.

Alguns fármacos podem tratar sintomas específicos com maior eficácia do que outros. Demonstrou-se que a gabapentina, lidocaína e capsaicina tópicas tinham maior efeito na hiperalgesia, enquanto os ADT, carbamazepina, venlafaxina e lamotrigina obtinham maior alívio da dor espontânea em picada. A alodínia responde melhor à gabapentina e tramadol e a dor em queimadura apresenta maior alívio com a amitriptilina e gabapentina. A pregabalina mostrou-se eficaz nas mesmas síndromes dolorosas da gabapentina⁶².

ECR mais recentes trazem à luz **novos tratamentos** a considerar. O anti-convulsivante lacosamida e toxina botulínica obtiveram resultados inconsistentes na redução de alguns tipos de DN^{18,54}, bem como o adesivo de capsaicina de alta concentração na neuralgia pós-herpética, que tem a vantagem de uma aplicação poder estar associada a redução da dor por 2 a 3 meses⁵⁴.

Para o tratamento de dor neuropática, estão apenas aprovados 5 fármacos pela Food and Drug Administration (FDA): a gabapentina e lidocaína tópica para a neuralgia pós-herpética, a pregabalina para a neuralgia pós-herpética e neuropatia diabética, a carbamazepina para a neuralgia do trigêmeo e a duloxetina para a neuropatia diabética²⁸.

Os fármacos estudados para **DN central** são baseados num número reduzido de ECR. Foram propostos os ADT no tratamento da dor pós-AVC, gabapentina e pregabalina na dor do TME e canabinóides na dor associada a esclerose múltipla¹. A insuficiência de dados a longo prazo, disponibilidade limitada e possibilidade de precipitar psicose ou esquizofrenia, restringem o uso dos canabinóides a terapêutica de segunda linha^{1,18}. Muitas vezes, os diagnósticos da DN central não estão estabelecidos ou os doentes necessitam de terapêuticas alternativas e nestes casos são tratados como se duma DN periférica se tratasse (exceptuando o uso de lidocaína tópica)¹.

Quanto à terapêutica **combinada**, existe alguma evidência clínica da eficácia da combinação da gabapentina ou pregabalina com agonistas dos opióides, mas são necessários estudos adicionais para confirmar e

testar outras combinações^{11,18,54}. ECR mais recentes observaram que as combinações de nortriptilina com gabapentina e pregabalina com lidocaína tópica, valproato de sódio, trinitrato de gliceril vaporizado, ADT ou opióides obtiveram um efeito superior ao seu uso isolado⁵⁴.

Algumas neuropatias (neuropatia associada ao HIV, induzida por quimioterapia e radiculopatia lombossagrada) parecem ser refractárias ao tratamento de primeira linha preconizado, apresentando resultados negativos ou mais inconsistentes em ECR^{18,54}, o que pode indicar que a evidência de eficácia terapêutica para algumas neuropatias não pode ser extrapolada para outras⁵⁴.

Existem também directrizes para o uso de neuroestimulação, que consiste em estimulação de estruturas que exercem controlo inibitório nas vias da dor⁶³ e é aplicada maioritariamente em doentes refractários à terapêutica farmacológica. A evidência dita o uso de estimulação da medula espinhal na síndrome da cirurgia falhada da coluna e na síndrome de dor regional complexa tipo I^{2,53}. Alguma evidência também demonstra o benefício da estimulação do córtex motor na dor central pós-AVC e na dor facial neuropática⁵³. Existe também evidência do benefício da estimulação nervosa periférica na neuropatia pós-traumática, neuralgia occipital e síndromes de dor regional complexas⁶⁴.

Quanto à profilaxia da DN, a FDA aprovou uma vacina para Herpes Zoster, para indivíduos com mais de 60 anos que ainda não padeceram da doença, que em ECR reduziu a incidência de neuropatia pós-herpética em 66,5% dos casos¹¹. Estudos para a prevenção de outras causas de DN são muito limitados⁵⁴.

Para os doentes que não respondem adequadamente ao tratamento farmacológico ou aqueles em que a dor está associada a comorbilidades problemáticas ou grandes deficiências, é recomendada uma consulta imediata com um especialista da dor ou a referência a um centro multidisciplinar de tratamento da dor, incluindo a consideração de outros tratamentos (não-farmacológicos ou invasivos)¹.

Finalmente, existem grupos de investigação a tentar identificar sistematicamente padrões de sinais e sintomas que parecem corresponder a mecanismos fisiopatológicos específicos e que teoricamente poderão identificar medicações mais adequadas para cada doente⁵⁴.

Conclusões

A DN é uma condição crónica que tem um grande impacto a nível mundial, sendo relativamente frequente nos cuidados primários e muitas vezes, não reconhecida, bem como muito difícil de tratar². Esta problemática advém do facto de nenhum mecanismo específico ter sido ainda identificado e associado a quadros clínicos característicos²⁷.

O seu diagnóstico geralmente faz-se através da história e exame físico, concomitantemente à identificação e tratamento da doença de base e lesões dos sistemas nervosos central e periférico¹⁸ e avaliação de comorbilidades e da resposta a tratamentos prévios¹, sendo o tratamento medicamentoso preponderantemente

sintomático¹⁸. Nesta revisão foram abordadas as directrizes actuais, cuja utilização na prática clínica visa um acompanhamento mais eficaz dos doentes.

Os modelos animais têm tido um papel preponderante na expansão do conhecimento dos mecanismos moleculares e celulares subjacentes a este estado³, bem como no desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas⁴. Uma investigação mais exaustiva dos padrões de sinais e sintomas que parecem corresponder a mecanismos fisiopatológicos específicos é necessária, pois o estudo desta associação poderá identificar medicações mais adequadas para cada doente⁵⁴.

Referências

1. Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain* 2007;132:237-51.
2. Freynhagen R, Bennett MI. Diagnosis and management of neuropathic pain. *BMJ* 2009;339:b3002.
3. Klusakova I, Dubovy P. Experimental models of peripheral neuropathic pain based on traumatic nerve injuries - an anatomical perspective. *Ann Anat* 2009;191:248-59.
4. Boyce-Rustay JM, Jarvis MF. Neuropathic Pain: Models and Mechanisms. *Current Pharmaceutical Design* 2009;15:1711-6.
5. Decosterd I, Woolf CJ. Spared nerve injury: an animal model of persistent peripheral neuropathic pain. *Pain* 2000;87:149-58.
6. Torrance N, Smith BH, Bennett MI, Lee AJ. The epidemiology of chronic pain of predominantly neuropathic origin. Results from a general population survey. *J Pain* 2006;7:281-9.
7. Bouhassira D, Lanteri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain* 2008;136:380-7.
8. Haanpaa ML, Backonja MM, Bennett MI, et al. Assessment of neuropathic pain in primary care. *Am J Med* 2009;122:S13-21.
9. Gustorff B, Dörner T, Likar R, et al. Prevalence of self-reported neuropathic pain and impact on quality of life: a prospective representative survey. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008;52:132-6.
10. Baron R, Tölle TR. Assessment and diagnosis of neuropathic pain. *Curr Opin Support Palliat Care* 2008;2:1-8.
11. Galluzzi KE. Managing neuropathic pain. *J Am Osteopath Assoc* 2007;107:ES39-48.
12. Hall GC, Carroll D, McQuay HJ. Primary care incidence and treatment of four neuropathic pain conditions: a descriptive study, 2002-2005. *BMC Fam Pract* 2008;9:26.
13. McDermott AM, Toelle TR, Rowbotham DJ, Schaefer CP, Dukes EM. The burden of neuropathic pain: results from a cross-sectional survey. *Eur J Pain* 2006;10:127-35.
14. Campbell JN, Meyer RA. Mechanisms of neuropathic pain. *Neuron* 2006;52:77-92.
15. Taylor RS. Epidemiology of refractory neuropathic pain. *Pain Pract* 2006;6:22-6.
16. Niederberger E, Kuhlén H, Geisslinger G. Update on the pathobiology of neuropathic pain. *Expert Rev Proteomics* 2008;5:799-818.
17. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 2008;70:1630-5.
18. Jensen TS, Finnerup NB. Management of neuropathic pain. *Curr Opin Support Palliat Care* 2007;1:126-31.
19. Cruccu G, Truini A. Tools for assessing neuropathic pain. *PLoS Med* 2009;6:e1000045.
20. Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, et al. Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. *Arch Neurol* 2003;60:1524-34.
21. Bennett MI, Attal N, Backonja MM, et al. Using screening tools to identify neuropathic pain. *Pain* 2007;127:199-203.
22. Basic-Kes V, Zavoreo I, Bosnar-Puretic M, et al. Neuropathic Pain. *Acta Clin Croat* 2009;48:359-65.
23. Holland NR, Stocks A, Hauer P, Cornblath DR, Griffin JW, McArthur JC. Intraepidermal nerve fiber density in patients with painful sensory neuropathy. *Neurology* 1997;48:708-11.
24. Nodera H, Barbano RL, Henderson D, Herrmann DN. Epidermal reinnervation concomitant with symptomatic improvement in a sensory neuropathy. *Muscle Nerve* 2003;27:507-9.
25. Bendszus M, Wessig C, Solymosi L, Reinert K, Koltzenburg M. MRI of peripheral nerve degeneration and regeneration: correlation with electrophysiology and histology. *Exp Neurol* 2004;188:171-7.
26. Turk DC, Audette J, Levy RM, Mackey SC, Stanos S. Assessment and treatment of psychosocial comorbidities in

- patients with neuropathic pain. *Mayo Clin Proc* 2010;85:S42-50.
27. Fazen LE, Ringkamp M. The pathophysiology of neuropathic pain: A review of current research and hypotheses. *Neurosurgery Quarterly* 2007;17:245-62.
28. Whiteside GT, Adedoyin A, Leventhal L. Predictive validity of animal pain models? A comparison of the pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship for pain drugs in rats and humans. *Neuropharmacology* 2008;54:767-75.
29. Bridges D, Thompson SW, Rice AS. Mechanisms of neuropathic pain. *Br J Anaesth* 2001;87:12-26.
30. Ferreira-Gomes J, Adaes S, Castro-Lopes JM. Assessment of movement-evoked pain in osteoarthritis by the knee-bend and CatWalk tests: a clinically relevant study. *J Pain* 2008;9:945-54.
31. Krug HE, Frizelle S, McGarraugh P, Mahowald ML. Pain behavior measures to quantitate joint pain and response to neurotoxin treatment in murine models of arthritis. *Pain Med* 2009;10:1218-28.
32. Shields SD, Eckert WA, 3rd, Basbaum AI. Spared nerve injury model of neuropathic pain in the mouse: a behavioral and anatomic analysis. *J Pain* 2003;4:465-70.
33. Schmelz M. Translating nociceptive processing into human pain models. *Exp Brain Res* 2009;196:173-8.
34. Chen H, Lamer TJ, Rho RH, et al. Contemporary management of neuropathic pain for the primary care physician. *Mayo Clin Proc* 2004;79:1533-45.
35. Wall PD, Devor M, Inbal R, et al. Autotomy following peripheral nerve lesions: experimental anaesthesia dolorosa. *Pain* 1979;7:103-11.
36. Costigan M, Scholz J, Woolf CJ. Neuropathic pain: a maladaptive response of the nervous system to damage. *Annu Rev Neurosci* 2009;32:1-32.
37. Bennett GJ, Xie YK. A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man. *Pain* 1988;33:87-107.
38. Seltzer Z, Dubner R, Shir Y. A novel behavioral model of neuropathic pain disorders produced in rats by partial sciatic nerve injury. *Pain* 1990;43:205-18.
39. Kim SH, Chung JM. An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat. *Pain* 1992;50:355-63.
40. Tabo E, Jinks SL, Eisele JH, Jr., Carstens E. Behavioral manifestations of neuropathic pain and mechanical allodynia, and changes in spinal dorsal horn neurons, following L4-L6 dorsal root constriction in rats. *Pain* 1999;80:503-20.
41. Lombard MC, Nashold BS, Jr., Albe-Fessard D, Salman N, Sakr C. Deafferentation hypersensitivity in the rat after dorsal rhizotomy: a possible animal model of chronic pain. *Pain* 1979;6:163-74.
42. Li L, Xian CJ, Zhong JH, Zhou XF. Effect of lumbar 5 ventral root transection on pain behaviors: a novel rat model for neuropathic pain without axotomy of primary sensory neurons. *Exp Neurol* 2002;175:23-34.
43. Saade NE, Jabbur SJ. Nociceptive behavior in animal models for peripheral neuropathy: spinal and supraspinal mechanisms. *Prog Neurobiol* 2008;86:22-47.
44. Pal M, Angaru S, Kodimuthali A, Dhingra N. Vanilloid receptor antagonists: emerging class of novel anti-inflammatory agents for pain management. *Curr Pharm Des* 2009;15:1008-26.
45. Ro LS, Chen SR, Chao PK, Lee YL, Lu KT. The potential application of granulocyte colony stimulating factor therapy on neuropathic pain. *Chang Gung Med J* 2009;32:235-46.
46. Ambriz-Tututi M, Rocha-Gonzalez HI, Cruz SL, Granados-Soto V. Melatonin: a hormone that modulates pain. *Life Sci* 2009;84:489-98.
47. Zeilhofer HU, Witschi R, Hosl K. Subtype-selective GABAA receptor mimetics--novel antihyperalgesic agents? *J Mol Med* 2009;87:465-9.
48. Bordet T, Pruss RM. Targeting neuroprotection as an alternative approach to preventing and treating neuropathic pain. *Neurotherapeutics* 2009;6:648-62.
49. Scholz J, Woolf CJ. The neuropathic pain triad: neurons, immune cells and glia. *Nat Neurosci* 2007;10:1361-8.
50. Santiago-Figueroa J, Kuffler DP. Reducing and eliminating neuropathic pain. *P R Health Sci J* 2009;28:289-300.
51. Dray A. Neuropathic pain: emerging treatments. *Br J Anaesth* 2008;101:48-58.
52. Thacker MA, Clark AK, Marchand F, McMahon SB. Pathophysiology of peripheral neuropathic pain: immune cells and molecules. *Anesth Analg* 2007;105:838-47.
53. O'Connor AB, Dworkin RH. Treatment of neuropathic pain: an overview of recent guidelines. *Am J Med* 2009;122:S22-32.
54. Dworkin RH, O'Connor AB, Audette J, et al. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. *Mayo Clin Proc* 2010;85:S3-14.
55. Quessy SN, Rowbotham MC. Placebo response in neuropathic pain trials. *Pain* 2008;138:479-83.
56. Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain* 2005;118:289-305.
57. Hansson PT, Dickenson AH. Pharmacological treatment of peripheral neuropathic pain conditions based on shared commonalities despite multiple etiologies. *Pain* 2005;113:251-4.
58. Gilron I, Watson CP, Cahill CM, Moulin DE. Neuropathic pain: a practical guide for the clinician. *CMAJ* 2006;175:265-75.
59. Namaka M, Leong C, Grossberndt A, et al. A treatment algorithm for neuropathic pain: an update. *Consult Pharm* 2009;24:885-902.
60. Utilização dos medicamentos opióides fortes na dor crónica não oncológica. *Direcção-Geral da Saúde* 2008.
61. Stillman M. Clinical approach to patients with neuropathic pain. *Cleve Clin J Med* 2006;73:726-8, 9-30, 33-6 passim.
62. Mellion ML. Neuropathic pain. *Med Health R I* 2008;91:8-10.
63. Guastella V, Mick G, Laurent B. [Non pharmacologic treatment of neuropathic pain]. *Presse Med* 2008;37:354-7.
64. Slavin KV. Peripheral nerve stimulation for neuropathic pain. *Neurotherapeutics* 2008;5:100-6.

