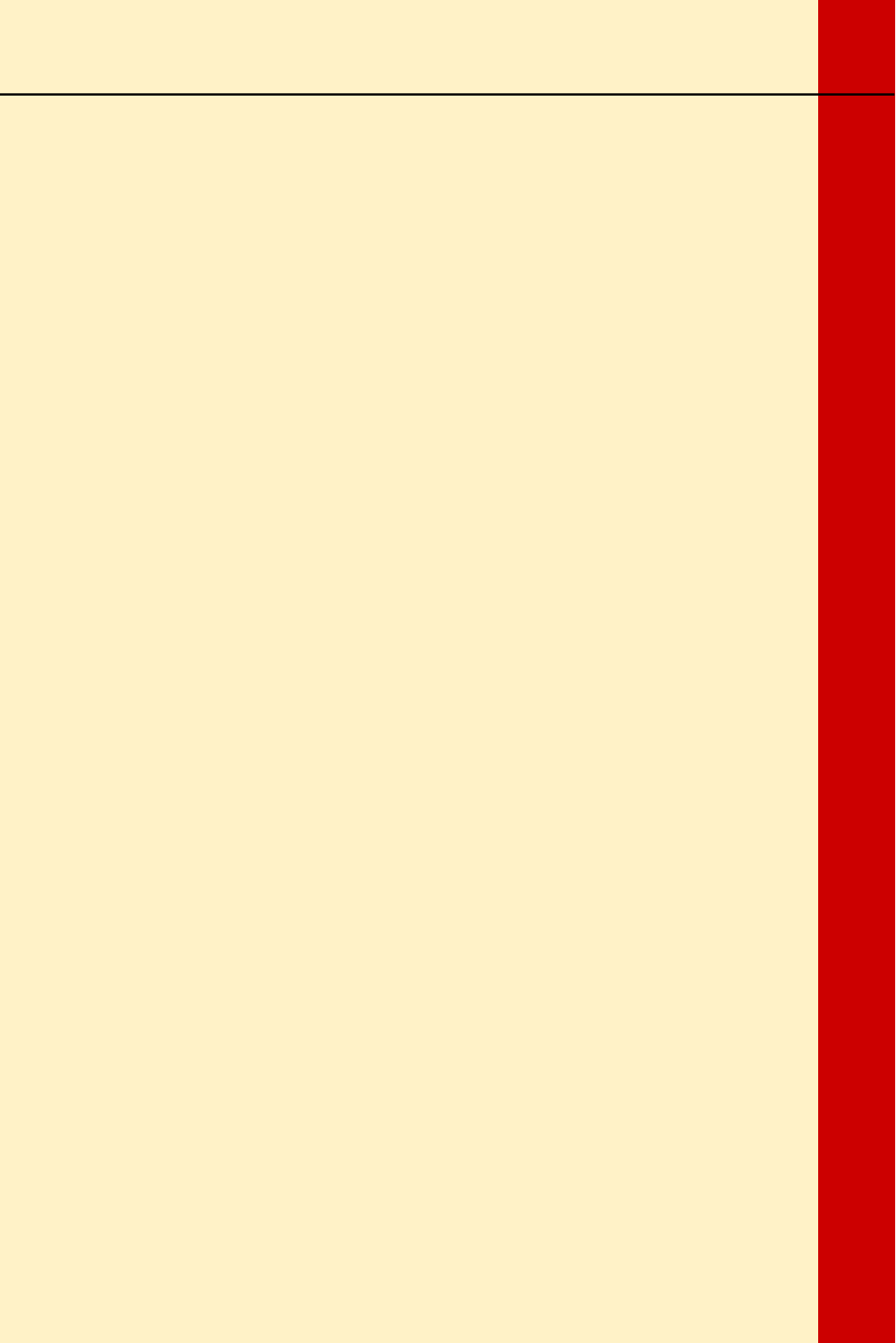


INSTITUTO
SIMBI

DOR

DOR
NEUROPÁTICA
Tratamento com
anticonvulsivantes



DOR
NEUROPÁTICA
Tratamento com
anticonvulsivantes

Antônio César Ribeiro Galvão
Doutor em Neurologia pela FMUSP

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)

Galvão, Antônio César Ribeiro

Dor neuropática: tratamento com anticonvulsivantes /
Antônio César Ribeiro Galvão. - São Paulo: Segmento
Farma, 2005.

40p.

1. Dor neuropática. 2. Dor neuropática - Mecanismos.
3. Dor neuropática - Tratamento. I. Título.

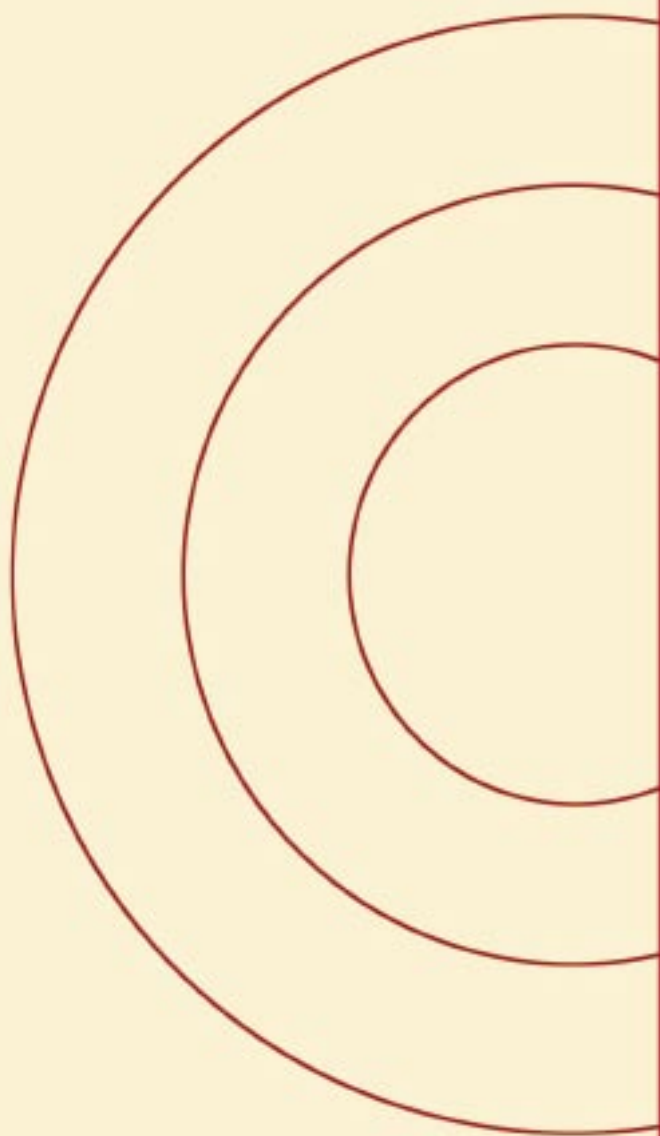
CDD 612.8

Índices para catálogo sistemático:

- | | |
|---------------------------------|---------|
| 1. Dor neuropática | - 612.8 |
| 2. Dor neuropática - Mecanismos | - 612.8 |
| 2. Dor neuropática - Tratamento | - 612.8 |

Índice

APRESENTAÇÃO _____	5
INTRODUÇÃO _____	6
MECANISMOS DA DOR NEUROPÁTICA _____	9
Dor por lesão do sistema nervoso periférico _____	9
Dor por lesão do sistema nervoso central _____	16
Tratamento da dor neuropática: uso de anticonvulsivantes _____	18
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS _____	37



Apresentação

O tratamento da dor neuropática é habitualmente difícil. Além de medicamentos, os pacientes com dor neuropática freqüentemente necessitam de medidas neurocirúrgicas específicas, bloqueios anestésicos, infusão regional de simpaticolíticos, infusões intratecais de drogas, terapias fisiátricas, psicológicas e ocupacionais para que consigam conviver com a dor e ter recuperação funcional. Os analgésicos anti-inflamatórios não-esteróides praticamente não funcionam e geralmente nem devem ser prescritos. As principais drogas utilizadas na dor neuropática são os antidepressivos tricíclicos e os bloqueadores dos canais de sódio, diversos dos quais têm uso como anticonvulsivantes.

O autor desta monografia, Antônio César Ribeiro Galvão, é Doutor em Neurologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Baseado em experiência adquirida na Clínica Neurológica do Hospital das Clínicas da FMUSP e no Centro de Dor do Hospital 9 de Julho, em São Paulo, faz revisão concisa e objetiva sobre as causas e a fisiopatologia da dor neuropática. Expõe a indicação para o uso de cada um dos principais fármacos anticonvulsivantes utilizados no tratamento da dor neuropática. Os mecanismos de ação desses medicamentos são explanados.

Agradecemos o apoio da Novartis Biociências S.A, que possibilitou esta publicação, cujo conteúdo tem aplicação prática imediata para médicos que se dedicam ao tratamento da dor.

Introdução

A capacidade para sentir dor tem papel protetor para os seres vivos, pois alerta-os para iminente ou real dano aos tecidos e induzem reflexos coordenados e respostas comportamentais para que tal lesão seja mínima. Se o dano tecidual for inevitável, uma gama de alterações da excitabilidade no sistema nervoso central e periférico se estabelecem como um profundo, mas reversível, estado de dor e hipersensibilidade no tecido inflamado e nas suas adjacências. Esse processo facilita a reparação das partes lesadas, evitando o contato local até que a cura aconteça. Entretanto, quando as lesões afetam as vias nervosas centrais e periféricas, podem se desenvolver síndromes dolorosas persistentes que não oferecem nenhuma vantagem biológica, causando sofrimento e estresse para os portadores. A dor neuropática é, pois, um estado de má adaptação provocada por alterações funcionais e estruturais das vias sensitivas centrais e periféricas que produzem marcadas modificações e perversões no processamento das informações nociceptivas. Ocorrem alterações da neuroplasticidade, que têm um papel crucial na manutenção dos sintomas dolorosos. Existem muitas similaridades entre os fenômenos fisiopatológicos observados em alguns modelos de epilepsia e os modelos de dor neuropática, o que justifica o uso de drogas anticonvulsivantes para o tratamento. É, por exemplo, notável a semelhança entre o fenômeno *wind-up* visto no corno dorsal da medula e o *kindling* dos neurônios hipocâmpais na epilepsia, sendo que ambos aparentam resultar da ativação de receptores NMDA entre outros mecanismos. Um outro aspecto similar é

a susceptibilidade aos efeitos de resposta dos canais de sódio das membranas neuronais^{4,38,47,55,56,59}.

No contexto de dor neuropática se incluem a dor por deafferentação, dor central, dor de membro fantasma, causalgia, dor mielopática, síndrome complexa de dor regional, distrofia simpático reflexa etc. A dor neuropática pode ser provocada por quaisquer lesões nas raízes e nervos periféricos, na medula espinal, no tronco cerebral e no encéfalo. É uma entidade complexa e heterogênea, com sinais e sintomas que podem flutuar em intensidade com o tempo. Suas características principais são a presença de dor espontânea ou dor provocada por estímulos não-nocivos nos locais afetados, combinação paradoxal de perda sensitiva e hiperalgesia na área dolorosa, dor paroxística e aumento gradual da dor com a estimulação repetitiva. Observa-se o aparecimento de hipersensitividade, mecanoalodinia (que é a percepção de estímulos táteis e mecânicos como dor), hiperalgesia térmica, hiperpatia, extraterritorialidade (como na síndrome de dor complexa regional/distrofia simpaticorreflexa), inflamação neurogênica e desregulação autonômica. A dor neuropática pode aparecer em diversas doenças, que podem provocá-la por mecanismos comuns, embora nem todos os pacientes sejam afetados, nem exista como predizer quais doentes irão desenvolvê-la. Um mecanismo pode ser responsável por diferentes sintomas, o mesmo sintoma em pacientes diferentes pode ser causado por mecanismos diferentes e estes mecanismos também podem se modificar com o tempo^{6,18,38,39,55,56,59}.

As principais causas de dor neuropática estão enumeradas no quadro a seguir^{28,55}.

Principais causas de dor neuropática.

Lesões traumáticas de:

- nervos periféricos
- nervos cranianos
- raízes dorsais
- medula espinal
- certas regiões do encéfalo (vias sensitivas, núcleos sensitivos, tálamo, córtex sensitivo)

Neuropatias periféricas dolorosas:

Localizadas:

- síndromes compressivas (*entrapment* e neoplasias)
- dor complexa regional (distrofia simpaticorreflexa, *causalgia*)
- membro fantasma e dor de coto de amputação
- neuralgia pós-herpética
- mononeuropatia diabética
- neuropatia isquêmica
- poliarterite nodosa
- pós-radioterapia

Difusas (polineuropatias e mononeurites múltiplas):

- diabética
- alcoólica
- amiloidose
- AIDS
- hipotireoidismo
- neuropatias sensitivas hereditárias
- doença de Fabry
- deficiência de vitamina do complexo B
- neuropatias tóxicas
- auto-ímmunes
- vasculites
- paraneoplásica

Doenças medulares:

- esclerose múltipla
- lesões isquêmicas
- mielopatias infecciosas e degenerativas
- siringomielia
- compressões (tumores, degeneração discal)

Doenças encefálicas:

- siringobulbia
- acidente vascular encefálico
- esclerose múltipla
- doença de Parkinson

Mecanismos da dor neuropática

A gênese da dor neuropática envolve inúmeros fenômenos, sendo os mais importantes: sensibilização de receptores, ocorrência de focos ectópicos de potenciais de ação nas fibras periféricas e tratos centrais, correntes efáticas, reorganização sináptica em neurônios centrais, atividade anormal das estruturas supressoras e de processamento central da aferência sensitiva, liberação de substâncias algioênicas teciduais, liberação de neurotransmissores excitatórios, inflamação neurogênica e fenômenos de adaptação física, psíquica e neurovegetativa⁵⁵.

DOR POR LESÃO DO SISTEMA NERVOSO PERIFÉRICO

Após um insulto, seja traumático ou patológico aos nervos periféricos, ocorre uma sucessão de eventos, como resultado do processo reparador, causando modificações estruturais e funcionais, que vão alterar sobremaneira a condução nervosa, induzindo sensibilização periférica e central^{6,18,47,55,56,59}:

1) Macrófagos ativados e células de Schwann sintetizam mediadores inflamatórios, citocinas, como interleucinas, fator de necrose tumoral (TNF), interferon ($\text{INF-}\sigma$), fator de transformação β (TGF- β), e fatores de crescimento para a regeneração nervosa. O fator de crescimento nervoso (GNF) aumenta a síntese, transporte e o conteúdo neuronal de neuropeptídeos algioênicos (substância P e CGRP ou peptídeo relacionado ao gene da calcitonina) nas terminações nervosas centrais e periféricas. Tudo isso induz a sensibilização dos receptores nociceptivos das fibras C, de modo que eles começam a responder a

estímulos mecânicos e térmicos, normalmente inócuos, ou a ter atividade espontânea que é responsável pelas sensações persistentes de dor geralmente em queimação. A atividade espontânea das fibras mielinizadas grossas A provoca o aparecimento de parestesias independente de estímulos;

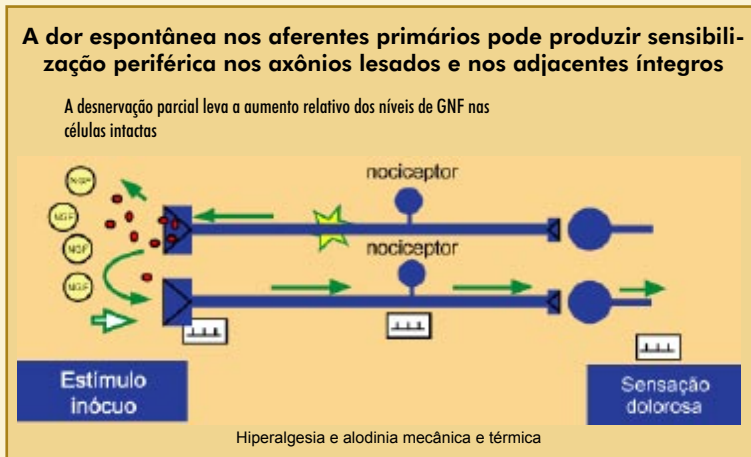


Figura 1. Sensibilização periférica.

- 2) A regeneração nervosa provoca modificação da permeabilidade das membranas neuronais e do número, distribuição e cinética dos canais iônicos de Ca^{++} e Na^{+} ; há aumento da densidade de canais de sódio nos troncos em regeneração e nos gânglios sensitivos; com isto ocorre excitabilidade exacerbada e geração de maior número de potenciais ectópicos e descargas espontâneas nas fibras lesadas. As células de Schwann, que controlam a expressão e distribuição dos canais de sódio ao longo do axônio, sofrem desdiferenciação, no processo de regeneração, com mudanças na produção de mielina e fatores de cres-

cimento, o que provoca efeitos nos neurônios lesados e também nos neurônios intactos das vizinhanças;

- 3) Correntes efáticas são geradas em fibras degeneradas e em neuromas de amputação induzindo despolarização em células vizinhas, ou seja, provocando excitação cruzada que envolve não só as fibras C como as fibras A; isto contribui para a gênese dos fenômenos de alodinia e hiperpatia;

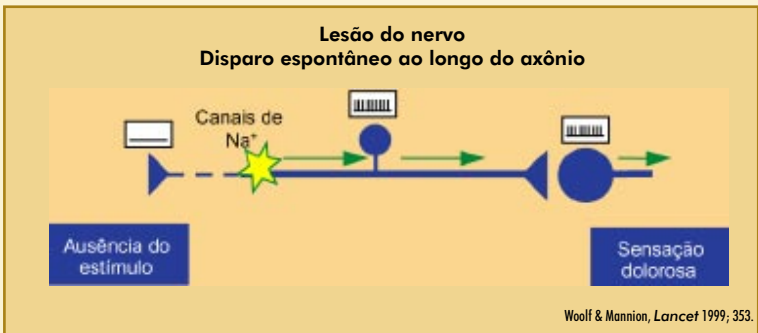


Figura 2. Fenômeno do neuroma.

- 4) Os gânglios sensitivos respondem às lesões dos nervos periféricos com modificações anatômicas e fisiológicas; há aumento da síntese das proteínas que constituem os canais iônicos e receptores, sendo, pois, uma fonte adicional de potenciais anormais; podem-se desenvolver contatos anormais entre estruturas do sistema nervoso simpático e neurônios sensitivos somáticos, fazendo com que a ativação dos primeiros seja capaz de provocar dor intensa pela inervação aberrante, como ocorre na síndrome de dor complexa regional (SDCR); estas sinapses aberrantes, pelo brotamento de fibras do sistema nervoso vegetativo, formam-se em vários níveis, inclusive nos gânglios sensitivos;

buição espacial das terminações aferentes intactas nos locais deafferentados (devido ao brotamento de novas terminações, principalmente do tipo A- β) com consequente aumento dos campos receptivos e veiculação de estímulos discriminativos inócuos nos neurônios do CPME (do que resulta alodinia); a projeção aferente nas lâminas do corno posterior é alterada, pervertendo a informação sensitiva; unidades que normalmente só reagiriam a estímulos nociceptivos passam a reagir a estímulos de baixa intensidade; também ocorre redução da expressão de receptores opióides nos axônios e de receptores μ no gânglio sensitivo; há aumento de receptores de CGRP e substância P nos gânglios sensitivos e no CPME, aumento da atividade do glutamato nos receptores NMDA, redução do GABA, que é o neurotransmissor inibitório no corno dorsal, *downregulation* dos receptores GABA, elevação da Ca^{++} intracelular promovendo ativação de mecanismos sensibilizadores.

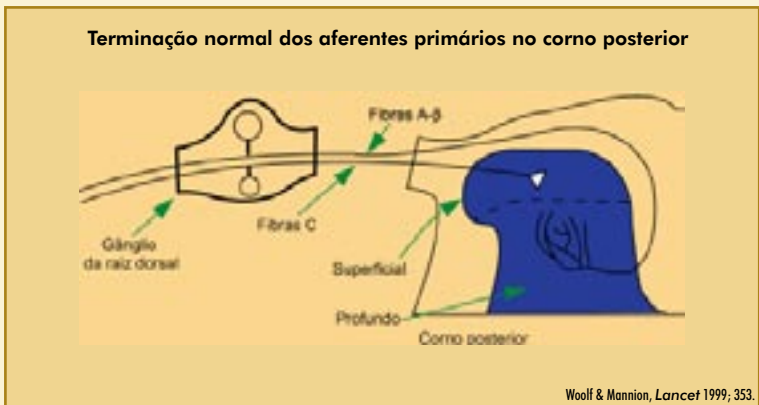


Figura 5. Reorganização da conectividade sináptica—brotamento (*sprouting*) de fibras tipo A- β .

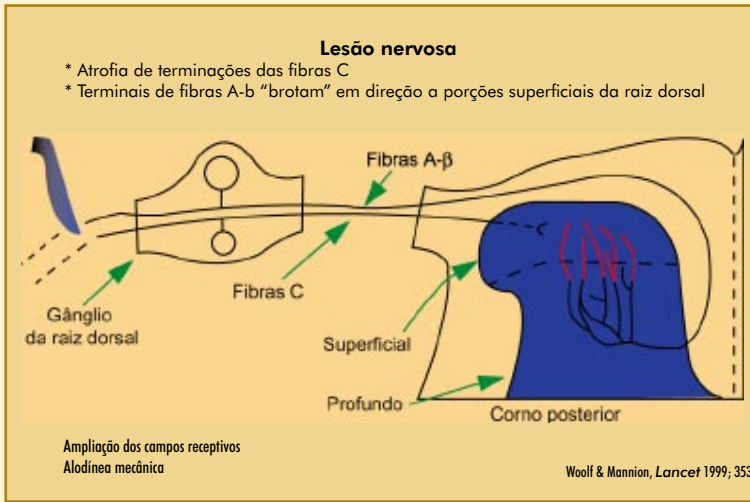


Figura 6. Reorganização da conectividade sináptica—brotamento (sprouting) de fibras tipo A-β.

- 6) A sensibilização central é primariamente induzida pelo disparo de fibras amielínicas nociceptivas C que se projetam nas camadas superficiais do corno posterior, produzindo potenciais excitatórios pós-sinápticos lentos que duram por 20 segundos ou mais; o input aferente repetitivo destas fibras causa somação temporal destes potenciais lentos, que induz o fenômeno wind-up nos neurônios centrais. Neste estado, subsequente input de fibras C produz progressivo aumento do output dos neurônios T e o ganho desta resposta neuronal é controlado pela atividade do receptor NMDA;
- 7) Também participam dos mecanismos de hiperatividade neuronal no CPME a hipoatividade das unidades inibitórias segmentares e do sistema supressor supra-segmentar dependente de monoaminas. Estas vias originam-se no tronco cerebral, principalmente na

substância cinzenta periaquedutal do mesencéfalo, que contém alta concentração de receptores opióides e péptidos. A região periaquedutal constitui um dos maiores centros de integração da nociceção e recebe aferências do córtex pré-frontal e insular, hipotálamo, amígdala, núcleo cuneiforme, formação reticular e *locus coeruleus*. As vias descendentes daí originadas se projetam na formação reticular bulbar ventral rostromedial que, por sua vez, se projeta largamente no corno posterior da medula espinal, onde exerce atividade inibitória dos aferentes do trato espinotalâmico e ativa os sistemas inibitórios intrínsecos gabaérgicos e glicinérgicos. Esta atividade modulatória da transmissão dolorosa, quando comprometida, logicamente terá grande influência na gênese da dor neuropática, seja periférica ou central;

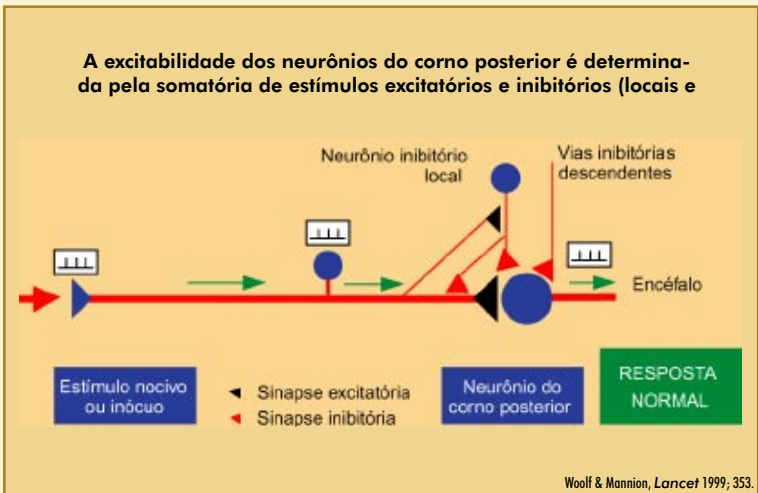


Figura 7. Mecanismos supressores centrais.

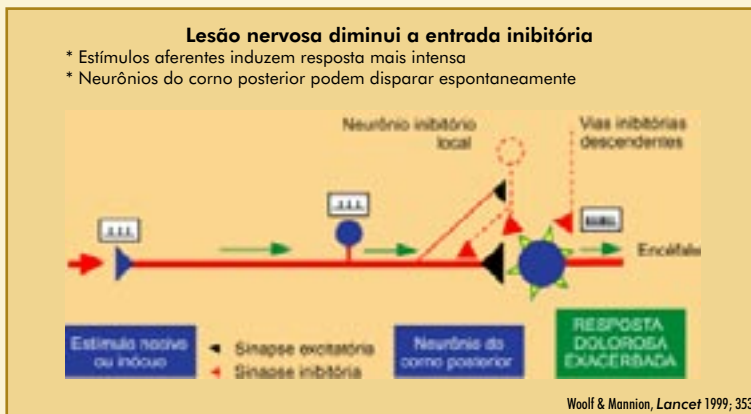


Figura 8. Mecanismos centrais: desinibição.

- 8) Um componente genético provavelmente contribui para os diversos fenótipos de indivíduos com lesões aparentemente similares e pode explicar, por exemplo, as diferentes suscetibilidades em desenvolver neuralgia pós-herpética após uma crise de herpes zoster.

DOR POR LESÃO DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

No lesado medular a dor neuropática desenvolve-se em 60% a 70% dos indivíduos afetados, sendo que em um terço é intensa. É atribuída à hiperatividade neuronal segmentar e à modificação do padrão de chegada de estímulos sensitivos ao tálamo. Na lesão transversal da medula, ocorre expansão dos campos receptivos e hiperatividade dos neurônios justapostos aos segmentos lesados do CPME. Como a estimulação de centros superiores reduz a hiperatividade dos neurônios do CPME, a lesão das vias inibitórias descendentes é uma das causas principais da expansão do campo receptivo destes neurônios. Além disso, sugere-se que ocorram alterações ao

nível talâmico, com incremento da atividade neuronal que representa as áreas deafferentadas no núcleo ventral posterior, envolvendo ação excitatória mediada pelo aspartato e glutamato nos receptores NMDA^{6,18,39,55}.

As lesões encefálicas relacionadas à dor central, incluindo a síndrome talâmica clássica de Dejerine-Roussy, variam muito conforme a localização e as dimensões, mas o comprometimento da via espino-tálamo-cortical é uma condição quase necessária para seu aparecimento. A causa mais comum é a dor central, que surge após acidente vascular cerebral (AVC) e se desenvolve em cerca de 8% dos pacientes (11% nos acima de 80 anos de idade), sendo moderada a intensa em 5%. Os sintomas geralmente aparecem um a dois meses após a lesão, mas, ocasionalmente, podem demorar anos após o *ictus*. Clinicamente, a dor central pós-AVC pode ter grande variabilidade e até características bizarras. As disestesias são o sintoma mais comum, geralmente em queimação contínua ou não, constrição, aperto e caracterizadas por um retardo de aparecimento após o estímulo ser aplicado, diferentemente das lesões periféricas quando a resposta é imediata. Também, o paciente pode referir dores musculares semelhantes a câibras ou constrição/aperto, hiperpatia (que é a resposta aumentada a um estímulo doloroso), alodinia mecânica e/ou térmica (presente em mais de 50% nos casos de dor pós-AVC), dores lancinantes intermitentes e, às vezes, dores, semelhantes a dor visceral e peristaltismo nos intestinos e na bexiga^{3,39}.

Do ponto de vista fisiopatológico, a região ventral posterior do tálamo, centro integrador principal somatossensitivo, constitui a estrutura com disfunção mais importante mesmo quando a lesão é extratalâmica. Alguns sugerem que até a expressão dos canais de sódio se modifique no tálamo, após lesões centrais e periféricas que o deafferentem (isto é sugerido pela capacidade da infusão de lidocaína endovenosa em suprimir a dor talâmica). Nos quadros de dor pós-AVC, estudos com neuroimagem evidenciam lesões talâmicas em mais da metade dos casos.

A deafferentação parece exercer o papel mais importante da gênese da dor central encefálica. Assim, a lesão da via neoespinotalâmica resultaria em liberação das vias reticuloespinotalâmicas, não-discriminativas, relacionadas às reações de alerta, despertar e aspectos psicocomportamentais da experiência dolorosa. De qualquer modo, a despeito da importância do tálamo na gênese da dor central, o processamento cortical deve ter algum papel significativo. Um outro fato é que as lesões no SNC podem alterar mecanismos excitatórios e inibitórios à distância da lesão original. O glutamato participa ativamente na transmissão de informação nociceptiva no SNC, havendo evidências de que os receptores NMDA estejam relacionados ao mecanismo de sensibilização dos neurônios talâmicos em casos de dor central. A melhora da dor central com agentes antiglutamatérgicos, como a ketamina e a lamotrigina, reforça o conceito da hiperatividade glutamatérgica nestes pacientes. Também, ocorreria hipoatividade gabaérgica, particularmente nos núcleos reticulares, cujos neurônios são quase exclusivamente gabaérgicos e constituem a principal aferência inibitória dos núcleos ventrais posteriores. A dor central encefálica seria, pois, um produto do desequilíbrio entre a atividade glutamatérgica no núcleo ventral posterior, para onde convergem as aferências somatossensitivas, e as unidades gabaérgicas intratalâmicas e corticotalâmicas^{3,39,55}.

TRATAMENTO DA DOR NEUROPÁTICA: USO DE ANTICONVULSIVANTES

O tratamento da dor neuropática costuma ser difícil e muitas vezes desapontador. Deve começar com a identificação correta dos fatores etiológicos e dos mecanismos que mantêm a sensibilização central e periférica. Além de medicamentos, podem se requerer medidas neurocirúrgicas, bloqueios anestésicos, infusão regional de simpaticolíticos, infiltrações, neuroes-

timulação com eletrodos e infusões intratecais de drogas, não esquecendo as terapias fisiátricas, psicológicas e ocupacionais que ajudem o paciente a conviver com a dor e ter recuperação funcional. Os analgésicos antiinflamatórios não-esteróides praticamente não funcionam e geralmente nem devem ser prescritos. As principais drogas utilizadas na dor neuropática são os antidepressivos tricíclicos e os bloqueadores dos canais de sódio, dos quais diversos também são usados como anticonvulsivantes. Isso tem sido comprovado por inúmeros trabalhos. Mais recentemente, drogas com atividade no sistema GABA foram preconizadas, assim como opióides e antagonistas dos receptores NMDA, que mostram alguma eficiência. Alguns pacientes, dependendo da etiologia, podem se beneficiar de inibidores seletivos da recaptção da serotonina (e da noreadrenalina), corticóides, neurolépticos, anestésicos/antiarrítmicos, capsaicina, guanetidina, levodopa e clonidina. É muito comum a necessidade de politerapia^{4,33,38,41,49,56,59}.

As seguintes drogas anticonvulsivantes, passíveis de utilização no tratamento da dor neuropática, serão analisadas a seguir: difenil-hidantoína, carbamazepina, oxcarbazepina, lamotrigina, gabapentina, topiramato, clonazepam, zonisamida e pregabalina (embora também existam relatos de uso do felbamato, vigabatrina e tiagabina).

Os trabalhos com fármacos para dor costumam utilizar um índice denominado NNT para avaliar a eficácia analgésica (número necessário de pacientes a tratar com certa droga para se obter um certo grau de alívio da dor, geralmente considerado de 50%). Este índice será usado na análise das diversas drogas^{33,49}.

Carbamazepina

A carbamazepina (CBZ) é um derivado iminostilbenzílico relacionado quimicamente aos antidepressivos tricíclicos e atua na dor neuropática bloqueando os canais de sódio voltagem-dependente nos níveis pré e pós-sináptico. No nível pré-sináptico, esse bloqueio

limita a tendência a potenciais de ação repetitivos e sustentados e reduz sua frequência. No nível pós-sináptico, o bloqueio dos canais de sódio diminui a entrada de cálcio nos terminais, reduzindo, pois, a entrada de neurotransmissores, o que inibe a propagação de impulsos excitatórios. Assim, a CBZ estabiliza a membrana do nervo hiperexcitado, suprimindo a atividade espontânea ectópica das fibras nervosas A e C, sem afetar a condução nervosa normal. A CBZ também mostra efeitos centrais; parece inibir a liberação de somatostatina e, em ratos com dor trigeminal induzida pela bradicinina, suprime as respostas do núcleo trigeminal caudal e do núcleo reticular dorsal^{4,37,51,56}.

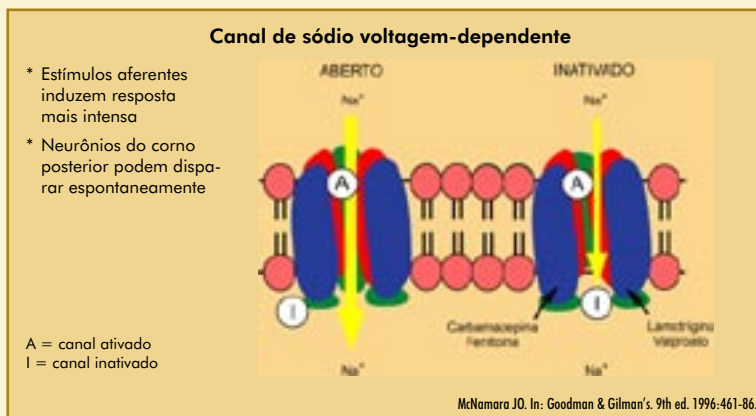


Figura 9. Mecanismos de ação dos anticonvulsivantes.

A CBZ é muito efetiva em dores paroxísticas e lancinantes, nas quais é nitidamente mais efetiva que na dor em queimação e nos sintomas alodínicos. Sua indicação básica é a neuralgia do trigêmeo, na qual é o medicamento mais eficaz (NNT de 2,6), sendo superior à lamotrigina, baclofeno, fenitoína, clonazepam e, talvez, até ao seu similar, a oxcarbazepina. Pode ser utilizada em neuropatias periféricas, neuralgia pós-herpética, *tabes dorsalis*, síndrome dolorosa complexa regional e outras

dores neuropáticas centrais (como na síndrome talâmica) e periféricas, particularmente quando o componente paroxístico for importante. Seus efeitos analgésicos na neuralgia do trigêmeo são reportados desde 1962. Desde então, vários estudos clínicos randomizados têm comprovado sua eficácia. Os resultados iniciais na neuralgia trigeminal são excelentes, com melhora em 40% a 100% dos pacientes após 5 a 14 dias de tratamento; a melhora inicial mantém-se em 80% dos casos nos primeiros seis meses e em mais 7% a 10% dos casos quando se associa a fenitoína^{4,25,26,28,33,49,51,56}.

Na neuropatia dolorosa diabética, a CBZ tem-se mostrado superior ao placebo em estudos controlados (NNT de 3,3) e de efeito similar à combinação de antidepressivo tricíclico com neuroléptico. A combinação da CBZ com antidepressivos tricíclicos melhora o seu efeito. Já nas dores centrais pós-AVC e na neuralgia pós-herpética, a sua eficácia, apesar de existente, não é tão destacável, mas, se houver componente paroxístico na dor, deve ser sempre testada. A CBZ continua hoje ainda como a primeira droga a ser utilizada na neuralgia do trigêmeo e pode ser considerada, com algumas ressalvas, para uso precoce na dor neuropática em geral^{25,26,28,39,41,56}.

A absorção oral da CBZ é relativamente lenta e cerca de 70% a 80% ligam-se a proteínas plasmáticas. Em função de sua tendência à neurotoxicidade, a CBZ deve ser iniciada em doses baixas, com incrementos de 100 mg a 200 mg, a cada dois a sete dias, até a obtenção de um resultado satisfatório. A maior parte dos pacientes requer 600 mg a 1.600 mg por dia, mas isso é muito variável. Como a meia-vida da CBZ é da ordem de 12 horas, a dose deve ser dividida em três tomadas. Existe a preparação com liberação controlada (CR), que é absorvida de forma mais homogênea e tem meia-vida maior, de 18 a 24 horas, podendo ser administrada em duas tomadas. A CBZ tem potencialidade de auto-indução do sistema enzimático responsável pelo seu metabolismo e, com isso, mesmo quando usada em monoterapia, a meia-vida diminui após as primeiras

semanas de tratamento, quando o *steady-state* é atingido. O principal metabolizador da CBZ é o sistema do citocromo P450 3A4 (CYP 3A4) e, assim, a administração conjunta de inibidores do CYP 3A4 pode resultar em aumento das concentrações plasmáticas. Pode ocorrer interação com outras drogas, o que se torna relevante em pacientes diabéticos e nos idosos. Os níveis séricos da CBZ podem ser elevados pela administração conjunta de antibióticos macrolídeos (como a eritromicina), isoniazida, verapamil, dextropropoxifeno e cimetidina. A excreção dos metabólitos da CBZ se faz principalmente pela urina, a maior parte na forma do derivado epóxido³⁷.

Os principais efeitos adversos da CBZ são visão borrada, diplopia, sonolência, tonturas, nistagmo, ataxia, cefaléia, confusão mental, náuseas, vômitos e epigastralgia. A ocorrência de reações adversas relacionadas ao SNC pode ser manifestação de superdosagem relativa, sendo aconselhável, neste caso, monitorar os níveis plasmáticos. Isto costuma constituir um limitante ao uso da CBZ em pacientes idosos, em que as dores neuropáticas são mais comuns; em 5% dos doentes com mais de 60 anos de idade, os efeitos colaterais obrigam a suspensão do medicamento. Muito raramente, verifica-se agranulocitose e anemia aplásica; a redução transitória ou persistente dos leucócitos ocorre com certa freqüência, mas deve ser acompanhada e não costuma exigir a suspensão da droga. Em 5% a 10% dos pacientes podem surgir reações cutâneas, que geralmente cessam com a suspensão da medicação; algumas vezes o rash é dose-dependente, desaparecendo com a redução da dose diária. Reações graves como síndrome de Stevens-Johnson são raras. A CBZ deve ser administrada sob rigorosa monitorização em pacientes com disfunções hepáticas e renais, mas mesmo em pacientes sem tais problemas são recomendáveis avaliações periódicas do hemograma e das funções hepática e renal. A CBZ atravessa a placenta e não deve ser prescrita no primeiro trimestre de gestação; o risco-benefício de administração após esse período da gravidez deve ser bem avaliado e, se for inevitável,

convém se associar ácido fólico, para reduzir o risco de espinha bífida no feto. A CBZ passa para o leite materno (25% a 60% da concentração plasmática) e, assim, a criança lactente deve ser observada para o aparecimento de efeitos tóxicos³⁷.

Oxcarbazepina

A oxcarbazepina (OXCZB) é um derivado da CBZ que provavelmente exerce seu efeito anticonvulsivante e analgésico pelo bloqueio dos canais iônicos de sódio voltagem-dependentes neuronais, reduzindo sua excitabilidade, mas também atua nos canais de cálcio do tipo N e P, envolvidos nos mecanismos de sensibilização central. É uma droga considerada mais segura e com maior potencial de tolerância que a CBZ. As indicações para uso são basicamente as mesmas da CBZ. Em modelos de dor neuropática em ratos (pela ligadura parcial do nervo ciático), a OXCZB e a CBZ não afetaram a hiperalgesia mecânica nem a alodinia tátil, mas em cobaias induzem reversão de 90% da hiperalgesia mecânica. O metabólito ativo da OXCZB tem efeito semelhante^{28,33,37,49}.

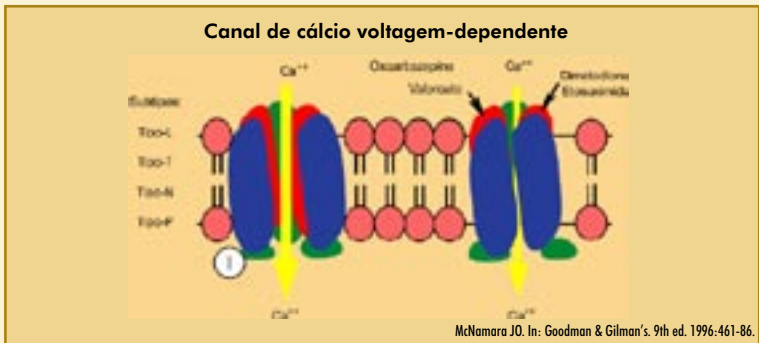


Figura 10. Anticonvulsivantes: mecanismo de ação.

As doses diárias podem variar entre 300 mg e 2.400 mg; a maioria dos pacientes responde a 900 mg/dia, devendo ser ingerida em duas a três tomadas. Estudos randomizados

indicam boa melhora em 50% dos pacientes com neuropatia dolorosa diabética com seu uso, em monoterapia, na dose de 1.200 mg/dia. Assim como a CBZ, a OXCZ é altamente eficiente na neuralgia do trigêmeo. Há relatos de eficácia na neuropatia pós-herpética, incluindo casos refratários a carbamazepina e a gabapentina^{8,13}.

A absorção de OXCZ ocorre de forma rápida e quase completa no trato gastrointestinal. Sofre, então, redução rápida e praticamente completa ao metabólito farmacologicamente ativo, 10,11-diidro-10-hidroxi-carbamazepina (monohidroxi derivado, MHD) que atinge concentrações plasmáticas diversas vezes mais altas que o fármaco inalterado. Os picos de concentração plasmática são obtidos em quatro horas e apenas 40% do MHD liga-se a proteínas séricas. O fármaco não apresenta, ou tem mínimas características de auto-indução e acúmulo; a metabolização não depende do sistema P450 e a interação com outras drogas é baixa. A excreção dos metabólitos se faz por via urinária. A tolerância em idosos é melhor que a CBZ, mas os picos de concentração plasmática do MHD são significativamente mais altos que em jovens, o que deve ser causado pela redução da função renal. Assim, as doses de OXCZ devem ser reduzidas pela metade em pacientes com insuficiência renal grave. Os efeitos adversos são bem menos comuns que com a CBZ; são leves e transitórios e ocorrem principalmente no início do tratamento. Assim, tonturas, sonolência, problemas visuais e ataxia são raros, tornando a droga mais bem tolerada pelos idosos, que são os mais acometidos pelas dores neuropáticas. Pode ocorrer redução dos níveis de sódio no plasma, exigindo monitorização em pacientes com tendência a hiponatremia e em tratamento com diuréticos. Pode ocorrer leucopenia, plaquetopenia e rash cutâneo. Apesar de não se ter descrito teratogenicidade, o uso na gestação e na lactação deve ser apoiado por fatores de risco-benefício para a paciente³⁷.

Difenil-hidantoína (fenitoína)

A difenil-hidantoína (DPH) exerce seu efeito de estabilização de membranas por bloqueio dos canais de sódio; também inibe a liberação pré-sináptica do glutamato, suprimindo descargas ectópicas espontâneas, e parece inibir a somatostatina. Foi o primeiro anticonvulsivante a ser utilizado nas dores neuropáticas (NNT de 2,1 na neuropatia diabética dolorosa). O seu uso atual, entretanto, é muito limitado pelos seus efeitos colaterais, de tal modo que tem sido preconizada como droga de segunda linha, com exceção para o tratamento da neuralgia do trigêmeo, na qual pode ser utilizada quando a CBZ falha ou ser associada a esta. Deve ser prescrita geralmente na dose de 300 mg/dia dividida em três tomadas, mas em 10% dos pacientes há efeitos colaterais importantes. É menos potente que a CBZ, proporcionando controle da neuralgia trigeminal em 30% a 70% dos pacientes, em doses geralmente pouco toleradas; em 30% ocorre melhora parcial. Há recorrência tardia da dor em 25% dos pacientes. Em crises agudas de neuralgia do trigêmeo, oferece a possibilidade da utilização por via endovenosa para um efeito mais rápido que as outras drogas. Assim, a infusão endovenosa de fenitoína (15 mg/kg em duas horas) constitui excelente opção, capaz de melhorar rapidamente certos quadros dolorosos como crises intensas de neuralgia do trigêmeo e dores associadas ao câncer. Neste caso, outra opção melhor e mais recente, rápida e segura, é a utilização da fosfenitoína por via endovenosa. Ela é éster fosfato da difenil-hidantoína, sendo sua precursora; após a infusão, é rapidamente convertida para DPH; é solúvel em água e pode ser injetada com velocidade três vezes maior que a DPH^{4,10,14,15,28,33,35,56}.

Uma particularidade farmacocinética da DPH é o fenômeno chamado cinética de ordem zero, ou seja, à medida que a concentração sérica aumenta, a capacidade do sistema enzimático hepático responsável pela metabolização da droga torna-se saturado; desta forma, pequenos incrementos na dosagem podem levar a grandes elevações dos níveis séricos, produzindo

do efeitos colaterais indesejáveis, principalmente em pacientes idosos. Os sintomas tóxicos geralmente aparecem com níveis superiores a 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$. À medida que os níveis plasmáticos aumentam, os efeitos adversos neurotóxicos passam a ocorrer; os principais são sonolência, disartria, ataxia, vertigens, tremor e nistagmo. Vertigens são referidas por 60% dos pacientes. As doses devem sofrer incrementos pequenos, da ordem de 25 mg a 50 mg, para se prevenir o aumento brusco dos níveis séricos. Outros efeitos adversos são dermatites esfoliativas, síndrome de Stevens-Johnson, hiperplasia gengival e hirsutismo. A DPH cruza a placenta e tem sido associada a anormalidades congênitas; seu uso é contra-indicado na gravidez³⁷.

Gabapentina

A gabapentina (GBP) é um aminoácido, análogo estrutural do neurotransmissor GABA, mas não atua por ação gabaérgica direta nem afeta o metabolismo e o *uptake* do GABA. Tem a propriedade de aumentar os níveis de GABA e serotonina no sistema nervoso central (SNC) e diminuir o glutamato, o que explica a sua eficiência nas dores neuropáticas. Seus prováveis efeitos são o bloqueio dos canais de cálcio do tipo L, voltagem-dependente, ligando-se à subunidade $\alpha_2\delta$, a redução discreta da síntese de glutamato por inibição da transferase de aminoácidos de cadeia ramificada, a inibição de corrente de sódio por um mecanismo diverso da CBZ e DPH e a ligação a sítios específicos do SNC associados a *inputs* excitatórios. Parece também inibir, via mecanismo desconhecido, a ação da D-serina, que é um co-agonista no local da glicina, modulada no receptor NMDA. A GBP tem potente efeito inibitório (até 70% a 90% de melhora) em vários modelos experimentais de dor neuropática intensa com hiperalgesia e alodinia mecânica, hiperalgesia térmica e termoalodinia^{18,28,33,44,56}.

A GBP é, do ponto de vista farmacocinético, uma das drogas mais seguras para tratamento da dor neuropática. Não tem metabólitos ativos, a ligação a proteínas plasmáticas é

insignificante, tem menor chance de interação com outras drogas, sendo mais segura nos pacientes em politerapia. Após a administração oral, a GBP é 50% a 60% absorvida pelo trato gastrointestinal, com pico sérico após um a três horas, e atravessa facilmente a barreira hematoencefálica. A concentração liquórica atinge 20% da concentração plasmática. Tem cinética linear, com correlação da concentração plasmática e dose, e é eliminada inalterada por depuração renal. Em pacientes com função renal alterada, exigem-se ajustes da dose; pacientes com clearance de creatinina de 30 a 60 mL/min devem receber 300 mg, duas vezes ao dia; com clearance de 15 a 30 mL/min, usar 300 mg/dia e, se menor que 15 mL/min, a dose deve ser de 300 mg em dias alternados. Os efeitos colaterais são pouco frequentes, geralmente toleráveis, mesmo em doses altas, consistindo de sonolência e tonturas na maioria dos casos; outros efeitos são raros. Não existem estudos controlados sobre o uso em mulheres grávidas e em amamentação e, assim sendo, a prescrição na gravidez e na lactação deve ser feita apenas quando os benefícios justificarem os eventuais riscos^{37,44}.

As doses terapêuticas para dor neuropática situam-se entre 1.800 mg e 2.400 mg/dia, divididas em três tomadas, devendo-se iniciar com 400 mg/dia e incrementando a cada três dias. A GBP, de um modo geral, tem limites de eficácia em doses menores que 1.000 mg/dia. A necessidade de doses altas talvez seja sua maior desvantagem pelo alto custo do tratamento, mas há razoável tolerabilidade para doses até de 3.600 mg/dia. A GBP é considerada hoje uma droga de primeira escolha no tratamento da dor neuropática, com melhora a partir da segunda semana de tratamento. Atua tanto na dor paroxística como na hiperalgesia e alodinia. Diversos trabalhos demonstram excelentes resultados no tratamento da neuralgia pós-herpética (NNT de 3,2), na neuropatia dolorosa diabética (NNT de 3,8), inclusive com eficácia comparável à amitriptilina, na neuralgia do trigêmeo, em espasmos dolorosos tônicos da esclerose múltipla, na neuralgia trigeminal

associada à esclerose múltipla, nas disestesias de membros da esclerose múltipla, na eritromelalgia, na dor da síndrome de Guillain-Barré, na dor pós-poliomielite e em neuropatias associadas ao câncer e à AIDS. A dose recomendada na neuralgia pós-herpética é alta, de 2.400 mg a 3.600 mg/dia. Outros trabalhos mostram eficácia na dor central pós-AVC, nas lesões medulares traumáticas (melhor nos traumas medulares com menos de seis meses de evolução) e na síndrome de dor complexa regional. Foi demonstrado que a gabapentina potencializa a analgesia dos opióides em síndromes dolorosas neoplásicas, inclusive na dor neuropática associada ao câncer, em doses médias de 1.200 mg/dia, constituindo, pois, uma opção quando os opióides estiverem perdendo efeito. Pode ser associada à lamotrigina em dores da esclerose múltipla^{2,4,12,28,32,38,40-42,44,45,49,52,56,58}.

Pelo fato de melhorar tanto dores paroxísticas como contínuas, há um forte argumento para considerar a GBP como a droga de primeira escolha no tratamento da dor neuropática em geral, particularmente no idoso, mas o seu custo financeiro deve ser levado em conta quando comparada a outras drogas¹.

Lamotrigina

A lamotrigina (LTG) é um derivado feniltriazínico que provavelmente atua estabilizando a conformação de inativação lenta do canal de sódio e suprimindo a liberação de glutamato dos neurônios pré-sinápticos mediados por influxo de sódio. Em modelos animais, a lamotrigina induz analgesia dose-dependente, reduz a hiperalgesia mecânica, reverte a alodinia ao frio (e não afeta os reflexos agudos à dor por estímulo térmico), mas não melhora a alodinia tátil. É uma droga de segunda linha, mas com evidências em múltiplos trabalhos randomizados de boa eficácia na neuralgia do trigêmeo (NNT de 2,1), neuropatia da AIDS, dor central pós-AVC (muito boa eficácia, com 44% dos

pacientes melhorando com 200 mg/dia, com excelente tolerância), dor do membro fantasma, da esclerose múltipla e reduz a dor da neuropatia diabética em doses acima de 200 mg/dia (em geral, 300 mg a 400 mg/dia). Um trabalho duplo-cego com placebo em pacientes com dor após lesão medular, utilizando lamotrigina em doses até 400 mg/dia, evidenciou melhora razoável; a melhora foi mais acentuada nos pacientes que tinham evocação de alodinia e fenômeno *wind-up like* abaixo do nível da lesão. A eficácia foi parcial na síndrome de dor complexa regional resistente a bloqueio simpático. Também foi utilizada na ciática intratável (radiculopatia lombar dolorosa), obtendo-se melhora com doses altas de 400 mg/dia^{4,18,20,21,28,33,34,36,39,48,49,56,57}.

As doses devem ser tituladas gradual e cuidadosamente, iniciando com 25 mg/dia e podendo chegar até 400 mg/dia em duas tomadas, após sete a oito semanas. A LTG apresenta o inconveniente de induzir a própria biotransformação, reduzindo em cerca de 25% sua meia-vida de eliminação. De uma maneira geral, a tolerabilidade é alta e os efeitos colaterais mais comuns são tonturas, sonolência, ataxia e transtornos gastrintestinais. O grande problema da lamotrigina é o alto risco de *rash* cutâneo (5 % dos casos) e síndrome de Stevens-Johnson. Assim, deve ser reservada para casos crônicos e refratários, mesmo sendo uma das drogas mais eficazes na dor central pós-AVC e constituindo uma boa opção quando a amitriptilina não é bem tolerada ou quando não produz melhora^{37,57}.

Topiramato

O topiramato (TPM) tem vários mecanismos de ação: modula os canais de sódio voltagem-dependentes (na verdade, não bloqueia os canais, mas diminui a frequência com que eles são reativados, o também chamado bloqueio do canal dependente do estado), potencializa a inibição gabaérgica (por aumentar a capacidade do GABA de induzir o fluxo de íons cloro para dentro dos neurônios), bloqueia a atividade

glutamatérgica excitatória antagonizando a capacidade de o kainato ativar o subtipo de receptor AMPA/kainato (não atua nos subtipos de receptores NMDA), bloqueia canais de cálcio voltagem-dependentes e aumenta as ações dos receptores GABA_A por interações com o subtipo de receptor não-benzodiazepínico. Além disso, inibe algumas isoenzimas da anidrase carbônica, porém de maneira muito mais fraca que a acetazolamida. Baseado nesses mecanismos, o topiramato deveria ter vários efeitos sobre a dor neuropática. Ratos com lesão experimental do nervo ciático foram tratados com TPM, 20 mg/kg/dia, e evidenciou-se atenuação da hiperalgesia mecânica, da alodinia ao frio e da hiperalgesia térmica. Alguns estudos iniciais em seres humanos mostraram que seria mais eficiente que o placebo na dor da neuropatia diabética, mas trabalhos recentes não comprovaram melhora significativa, além de existir risco de provocar hipoglicemia em uso conjunto com hipoglicemiantes orais. Há um caso descrito de neuralgia intercostal, pós-toracotomia, refratária a vários medicamentos, que obteve melhora de 80% com o TPM. Há trabalhos mostrando eficácia na neuralgia do trigêmeo refratária e naquela por esclerose múltipla, mas outros trabalhos contra placebo não a confirmaram. Há relatos de efetividade na síndrome dolorosa complexa regional e melhora da alodinia na neuralgia pós-herpética. Em um estudo de dor central encefálica e medular, refratárias a outras drogas, o TPM em doses até 600 mg/dia não mostrou grande resultado. Assim, apesar de promissora, a experiência clínica com TPM ainda é muito limitada, devendo ser utilizado como uma das últimas opções farmacológicas quando as outras drogas falharem. As doses médias prescritas são de 150 mg/dia em duas tomadas, iniciando-se com 25 mg/dia, aumentando-se gradualmente, podendo-se atingir 400 mg/dia^{5,9,11,17,24,28,29,56}.

O topiramato é bem absorvido por via oral e de maneira rápida. O pico médio de concentração plasmática é atingido em duas horas, e a taxa de absorção é de 81%. A farma-

cocinética é linear, as concentrações plasmáticas aumentando conforme a dose. A principal via de eliminação é a renal, como topiramato inalterado e seus metabólitos. Deve-se evitar a prescrição na gravidez, pois atravessa a barreira placentária, mas desconhece-se seu efeito em gestantes. Não se sabe se a droga é eliminada no leite humano. O topiramato não afeta as concentrações de outros anticonvulsivantes quando usado em associação, mas em alguns pacientes pode aumentar as concentrações plasmáticas da fenitoína, o que exige monitorização. A fenitoína e a carbamazepina diminuem as concentrações plasmáticas do topiramato, o que pode requerer ajustes da dose. O topiramato também reduz os níveis plasmáticos da digoxina³⁷.

Os efeitos adversos mais comuns são relacionados ao sistema nervoso: ataxia, desatenção, alterações do raciocínio, confusão mental, tontura, fadiga, sonolência e parestesias. Menos comuns são agitação, amnésia, depressão, nistagmo, náuseas, anorexia e perda de peso. Há raros casos de miopia e glaucoma agudo. O topiramato aumenta o risco de nefrolitíase, recomendando-se hidratação adequada e excluindo-se pacientes que já tenham predisposição para tal. As parestesias distais, quando persistentes, melhoram com a ingestão de cloreto de potássio³⁷.

Ácido valpróico

O ácido valpróico e seu sal, o valproato de sódio (VP), aumentam o conteúdo de GABA no cérebro, ao que parece, por estimular a descarboxilase do ácido glutâmico e inibir as enzimas degradatórias do GABA (GABA-transaminase e succinil-semialdeído desidrogenase). Além disso, prolonga a fase de repolarização dos canais de sódio voltagem-dependentes num mecanismo similar à CBZ e reduz o limiar das correntes de cálcio. Tem ação agonista nos receptores GABA_A e capacidade de diminuir a expressão do C-fos após a irritação das meninges e das fibras aferentes trigeminiais.

Além disso, existe o divalproato de sódio, que é uma formulação coordenada e estável de ácido valpróico e valproato de sódio numa relação molar 1:1^{28,37,56}.

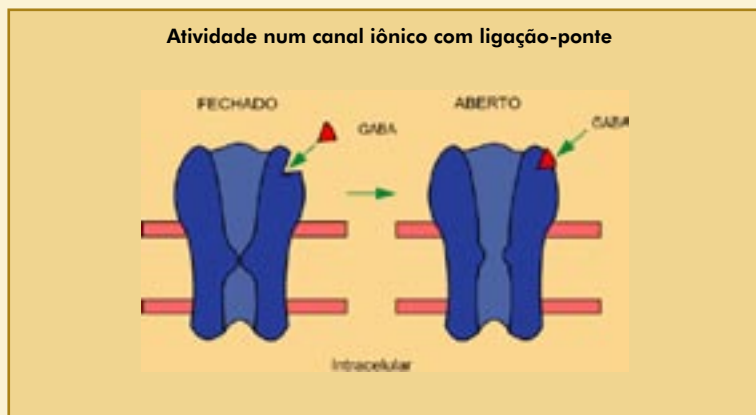


Figura 11. Mecanismos de ação dos anticonvulsivantes.

O ácido valpróico começou a ser utilizado na dor neuropática na década de 1980, existindo relatos de redução da dor em 50% a 80% dos pacientes com neuralgia trigeminal resistente à DFH, CBZ e clonazepam. Um trabalho com placebo, em 2002, mostrou melhora da dor em 20 de 28 pacientes com neuropatia diabética e um outro estudo duplo-cego revelou eficácia com dose de 500 mg/dia. Entretanto, outros estudos controlados mais recentes não demonstraram muita eficácia do VP sobre a dor neuropática. Em trabalho de 2003, com doentes com neuropatia diabética dolorosa em doses de até 1.500 mg/dia, o NNT foi de 1,8, um dos mais baixos comparados a outras drogas para dor neuropática. Um estudo com número pequeno de lesados medulares não revelou benefício superior ao placebo. Assim sendo, até a presente data, o papel preciso do valproato no tratamento da dor neuropática não está definido, requerendo maiores estudos principalmente na neuropatia

diabética. As doses costumemente administradas são de 1 a 2,5 g por dia, em duas a três tomadas, iniciando-se com 250 mg/dia em pacientes adultos e aumentando gradualmente 250 mg por vez^{28,30,31,33,50,56}.

O ácido valpróico é absorvido rapidamente pela via oral e atinge picos plasmáticos uma a quatro horas após a ingestão. A meia-vida plasmática é de 6 a 16 horas. A droga é rapidamente distribuída nos tecidos e liga-se fortemente a proteínas plasmáticas (90%). A metabolização é primariamente hepática e a excreção se faz por via renal, tanto da droga como dos seus metabólitos. Alguns anticonvulsivantes indutores enzimáticos como fenitoína, carbamazepina e fenobarbital podem duplicar a depuração do valproato. Este reduz a depuração da amitriptilina, diazepam, fenitoína e lamotrigina. O ácido valpróico não deve ser administrado em pacientes com doença hepática significativa; há relatos de hepatotoxicidade séria ou fatal e este risco é maior em crianças abaixo de dois anos de idade. Recomenda-se a execução periódica de dosagem das enzimas hepáticas. Além disso, os efeitos adversos mais comuns são náuseas, vômitos, dor epigástrica, azia, aumento de peso, tremores, vertigens, e queda de cabelo. A formulação em divalproato tem menores efeitos colaterais gastrintestinais. Há relatos de teratogenicidade e, portanto, seu uso é contra-indicado em mulheres grávidas³⁷.

Clonazepam

O clonazepam é um benzodiazepínico que se liga aos receptores diazepínicos localizados na região do complexo receptor GABA_A, facilitando a penetração dos íons cloreto, gerando hiperpolarização e reduzindo a excitabilidade neuronal. A ação é principalmente cortical e em parte no sistema límbico. O clonazepam (e também o alprazolam) mostra eficácia em dores lancinantes^{33,56}.

O clonazepam proporciona alívio da dor em cerca de 63% dos pacientes com neuralgia do trigêmeo resistente a CBZ, com doses até de 10 mg/dia. Há resultados satisfatórios até

em pacientes resistentes a CBZ e com alodinia, mas inexistem estudos randomizados controlados. Um outro estudo em pacientes com dor facial por deafferentação mostrou pouca resposta, embora os pacientes que melhoraram mostrassem, todos, alodinia; a presença desta parece ser um indicador da resposta ao clonazepam. Há relatos de eficácia do clonazepam em dor lancinante de membro fantasma, dor miofascial crônica com e sem componente neuropático^{7,22,56}.

O clonazepam é quase que completamente absorvido por via oral e a biodisponibilidade absoluta é maior que 90%. As concentrações plasmáticas máximas são atingidas entre duas e três horas após a ingestão. Cerca de 82% a 88% do clonazepam absorvido permanece ligado a proteínas plasmáticas. É transformado em índice de 98% em metabólitos que são eliminados pela bile e urina. A farmacocinética é linear e dose-dependente. Há estudos mostrando malformações fetais associadas aos benzodiazepínicos, e, portanto o uso em grávidas deve ser evitado. Sonolência é manifestada em 88% dos casos e desequilíbrio em 80%. Os efeitos colaterais dependem da dose e são mais comuns em idosos, sendo incapacitantes em 36% dos casos, o que constitui fator muito limitante ao seu uso. De um modo geral, o clonazepam (e outros benzodiazepínicos) pode ser utilizado com cautela, principalmente como adjuvantes, na dor neuropática e em outros estados de dor crônica⁴³.

Zonisamida

A zonisamida é um novo anticonvulsivante que bloqueia canais de sódio e de cálcio do tipo T, aumenta a liberação de GABA ligando-se aos seus receptores (mas não os modula) e tem efeito inibidor na anidrase carbônica. Em modelos experimentais de dor neuropática em ratos, a droga reduziu a hiperalgesia térmica, mas só diminuiu a alodinia mecânica em doses muito altas. Há relato de dois casos de dor central pós-AVCI talâmico intratável que responderam com sucesso a zonisamida. O mecanismo provável de ação foi a supressão de neurônios-relês talâmicos hiperativos,

pelo bloqueio dos canais de cálcio de baixa voltagem ou pelo aumento da liberação de GABA. A zonisamida foi utilizada num estudo piloto para dor neuropática de diversas etiologias: neuropatia diabética, outras neuropatias periféricas, síndrome dolorosa complexa regional, síndrome pós-laminectomia, radiculopatias e outros. Apenas 25% dos pacientes tiveram melhora após dez semanas de tratamento, mas uns poucos casos, que não tinham tido melhora com nenhum tratamento prévio, finalmente referiram alívio da dor, razão pela qual a zonisamida está em investigação para melhor elucidação de seus benefícios e em quais quadros deve ser empregada. Talvez venha a ser uma valorosa opção na dor central pós-AVC^{4,27,54,56}.

Pregabalina

A pregabalina é uma nova droga, análoga estrutural do GABA, antagonista $\alpha_2\delta$ com propriedades semelhantes à gabapentina. Não parece ter efeito agonístico nos receptores GABA e não interage diretamente com os canais de sódio, cálcio e receptores do glutamato. Tem efeitos indiretos nos canais de cálcio, no glutamato, noradrenalina e substância P. A pregabalina foi efetiva em modelos experimentais de dor neuropática e, em camundongos, a sensibilidade à pregabalina e à GBP parece ser um fator herdado dos pais. A pregabalina tem poucas interações com outras drogas e mostra rápido início de ação. Estudos randomizados com placebo em humanos com neuropatia diabética dolorosa reportaram melhora significativa com doses de 75 mg, 300 mg e 600 mg ao dia; houve melhora do sono, da qualidade de vida, mais evidentes com doses de 300 mg ou mais por dia. A tolerância foi boa; a taxa de retirada com 600 mg/dia foi de 12,3%. Os efeitos adversos mais frequentes foram sonolência, tonturas e edema periférico. Existe um estudo realizado em 2003, com 173 pacientes com neuralgia pós-herpética, que receberam 300 mg ou 600 mg de pregabalina (conforme o clearance renal) contra placebo; muitos

pacientes eram idosos, já com três anos ou mais sofrendo a neuralgia, recebendo outras medicações, mas com dor intensa; dois terços obtiveram redução importante da dor com efeitos adversos moderados, geralmente sonolência e tonturas. Um outro estudo contra placebo foi feito em pacientes com neuralgia pós-herpética (excluídos os casos que não tinham respondido previamente à GBP em dose maior ou igual a 1.200 mg/dia); foram utilizadas doses de 150 mg ou 200 mg de pregabalina. Ocorreu resposta terapêutica adequada já com uma semana de uso, com melhora da qualidade de vida, do sono e da parte emocional dos pacientes. A melhora foi mais acentuada nos pacientes que receberam 300 mg/dia e os efeitos colaterais mais comuns foram tonturas, sonolência, edema periférico, cefaléia e boca seca^{16,19,23,41,46,56}.

A pregabalina é uma droga muito promissora para o tratamento da dor neuropática, tendo poucos efeitos adversos e mostrando eficácia em doses mais baixas que a gabapentina⁵⁶.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

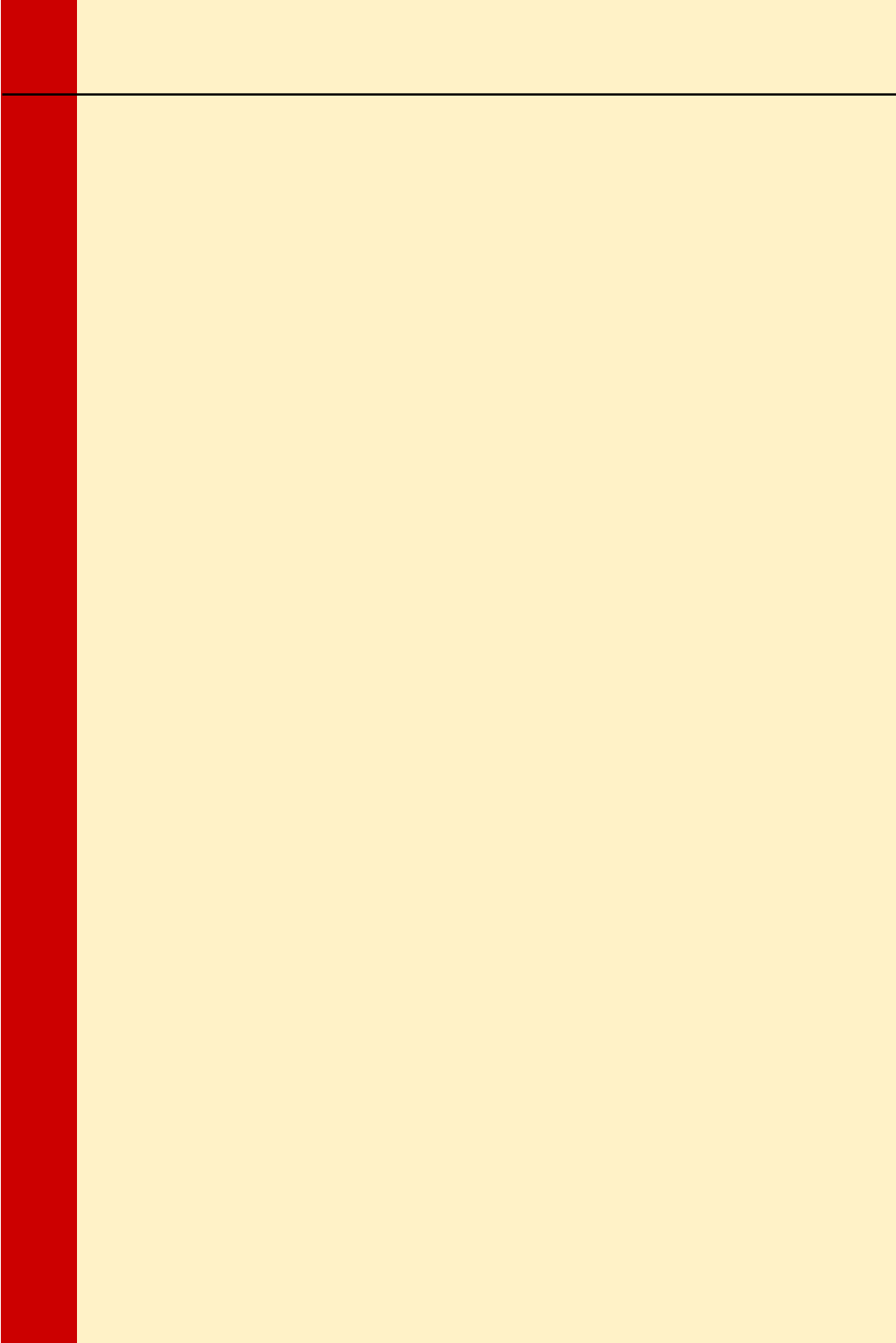
1. Ahmad M. Management strategies for the treatment of neuropathic pain in the elderly. *Drugs and Aging* 2002;929-45.
2. Ahn SH, Park HW, Lee BS, Moon HW, Jang SH, Sakong S, Bae JH. Gabapentin effect on neuropathic pain comparing patients with spinal cord injury on different durations of symptoms. *Spine* 2003;28(4):341-6.
3. Amancio EJ. *Dor central encefálica*. Tese de doutorado apresentada à Escola Paulista de Medicina, São Paulo, 1994, 213 p.
4. Backonja MM. Use of anticonvulsivants for treatment of neuropathic pain. *Neurology* 2002;59(5), suppl2:S14-S17.
5. Bajwa Z, Sami N, Warfield CA, Wootton J. Topiramate relieve refractory intercostal neuralgia. *Neurology* 1999;52(9):1917.
6. Baron R. Neuropathic pain: the long path from mechanisms to mechanisms-based treatment. *Int J Pain Med Palliat Care* 2001;1(1):2-14.
7. Bartusch SL, Sanders JB, D' Alessio JG, Jernigan JR. Clonazepam for the treatment of lancinating phantom limb pain. *Clin J Pain* 1996;12(1):59-62.
8. Beydoun A, Kebetz SA, Carrazana EJ. Efficacy of oxcarbazepine in the treatment of painful diabetic neuropathy. *Clin J Pain* 2004;20(3):174-8.
9. Bischofs S, Zelenka M, Sommer C. Evaluation of topiramate as an anti-hyperalgesic and neuroprotective agent in the peripheral nervous system. *J Peripher Nerv Syst* 2004;9(2):70-8.
10. Browne T, Kugler AR, Eldon MA. Pharmacology and pharmacokinetics of fosphenytoin. *Neurology* 1996;46(6) suppl 1:3S-7S.
11. Canavero S, Bonicalzi V, Paolotti R. Lack of effect of topiramate for central pain. *Neurology* 2002;58(5):831-2.
12. Caraceni A, Zecca E, Bonezzi C, Arcuri E, Tur RA, Maltoni M et al. Gabapentin for neuropathic cancer pain: a randomized controlled trial from gabapentin cancer pain study group. *J Clin Oncol* 2004;22(14):2909-17.
13. Carrazana EJ, Mikoshiba I. Rationale and evidence for the use of oxcarbazepine in neuropathic pain. *J Pain Sympt Manage* 2003;25(5) suppl 1:S31-S35.
14. Chang VT. Intravenous phenytoin in the management of crescendo pelvic-cancer related pain. *J Pain Sympt Manage* 1997;13(4):239-40.
15. Cheshire Jr WP. Fosphenytoin: an intravenous option for the management of acute trigeminal neuralgia crisis. *J Pain Manage* 2001;21 (6):506-10.
16. Chesler EJ, Ritchie J, Kokayeff A, Lariviere WR, Wilson SG, Mogil GS. Genotypedependence of gabapentine and pregabalin sensitivity: the pharmacogenetic mediation of analgesia is specific to the type of pain being inhibited. *Pain* 2003;106(3):325-35.
17. Chong MS, Libretto SE. The rationale use of topiramate for treating neuropathic pain. *Clin J Pain* 2003;19(1):59-68.

18. Dickenson AH, Matthews EA, Suzuki R. Neurobiology of neuropathic pain: mode of action of anticonvulsants. *Eur J Pain* 2002;6 suppl A:51-60.
19. Dworkin RH, Corbin AE, Young Jr JP, Sharma U, La Moreaux L, Bockbrader. Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized placebo-controlled trial. *Neurology* 2003;60(8):1274-83.
20. Eisemberg E, Damunni G, Hoffer E, Baum Y, Krivoy N. Lamotrigine for intractable sciatica: correlates between dose, plasma concentration and analgesia. *Eur J Pain* 2003;7(6):485-91.
21. Finnerup ND, Sindrup SH, Bach FW, Johannesen IC, Jensen TS. Lamotrigine spinal cord injury pain: a randomized controlled trial. *Pain* 2002; 96(3):375-83.
22. Fishbain DA, Cuttler RB, Rosonoff HL, Rosonoff RS. Clonazepam open clinical trial for myofascial syndrome associated chronic pain. *Pain Med* 2000;1(4):332-9.
23. Fox A, Gentry C, Patel S, Kesingland A, Bevan S. Comparative activity of the anticonvulsants oxcarbazepine, carbamazepine, lamotrigine and gabapentin in a model of neuropathic pain in the rat and guinea-pig. *Pain* 2003;105(1-2):355-62.
24. Gilron I, Booher SL, Rowan JS, Max MB. Topiramate in trigeminal neuralgia: a randomized, placebo-controlled, multiple crossover pilot study. *Clin Neuropharmacol* 2001;24(2):109-12.
25. Gonzalez GR. Central pain: diagnosis and treatment strategies. *Neurology* 1995;45(12) suppl 9:S11-S16.
26. Harke H, Gretenkort P, Ladleif HV, Rahman S, Harke O. The response of neuropathic pain and pain in complex regional pain syndrome I to carbamazepine and sustained released morphine in patients pretreated with spinal cord stimulation; a double blinded randomized study. *Anesth Analg* 2001;92(2):488-95.
27. Hord AH, Denson DD, Chalfoun AG, Azevedo MI. The effect of systemic zonisamide on threat hyperalgesia and mechanic allodynia in rats with experimental neuropathy. *Anesth Analg* 2003;96(6):1700-6.
28. Jensen TS. Anticonvulsants in neuropathic pain: rationale and clinical evidence. *Eur J Pain* 2002;6 suppl A:61-8.
29. Kline KM, Carrol DG, Malnar KF. Painful diabetic peripheral neuropathy relieved with use of oral topiramate. *South Med J* 2003;96(6):602-7.
30. Kochar DK, Jain N, Agarwal RP, Srivastava T, Agarwal P, Gupta S. Sodium valproate in the management of painful neuropathy in type 2 diabetes: a randomized placebo controlled study. *Acta Neurol Scand* 2002;106(5):248-52.
31. Kochar DK, Rawat N, Agarwal RP, Vyas A, Beniwal R, Kochar SK. Sodium valproate for painful diabetic neuropathy: a randomized double-blind placebo-controlled study. *QJM* 2004;97:33-8.
32. Laird MA, Gidal BE. Use of gabapentin in the treatment of neuropathic pain. *Ann Pharmacother* 2000;34(6):802-7.
33. Marquez JO. Anticonvulsivos no tratamento da dor neuropática. In: Teixeira MJ (ed.) *Dor: contexto interdisciplinar*. Curitiba: Editora Maio, 2003, p.p. 641-4.
34. McCleane GJ. Lamotrigine can reduce neurogenic pain associated with multiple sclerosis. *Clin J Pain* 1998;14(3):269-70.

35. McCleane GJ. Intravenous infusion of phenytoin relieves neuropathic pain: a randomized double-blinded, placebo controlled, cross over study. *Anesth Analg* 1999;89(4):985-8.
36. McCleane GJ. Lamotrigine in the management of neuropathic pain: a review of literature. *Clin J Pain* 2000;16(4):321-6.
37. McNamara JO. Drugs effective in the therapy of the epilepsies. In: *Goodman & Gilman's: The pharmacological basis of therapeutics*, 10th ed., McGraw-Hill, 2001, p.p. 391-410.
38. Moraes DSC, Camargo EA. Antidepressivos e anticonvulsivos utilizados no tratamento da dor neuropática. *J Bras Med* 1999;77(4):3-6.
39. Nicholson BD. Evaluation and treatment of central pain syndromes. *Neurology* 2004;62(5) suppl2:S30-S36.
40. Pandey CK, Bose N, Garg G, Singh N, Baronia A, Agarwal A et al. Gabapentin for the treatment of pain in Guillain Barre syndrome: a double-blinded placebo controlled crossover study. *Anesth Analg* 2002;95(6):1719-23.
41. Papagallo M, Haldey EJ. Pharmacological management of postherpetic neuralgia. *CNS Drugs* 2003;17(11):771-80.
42. Putzke JD, Richards JS, Kezar L, Hicken BL, Ness TJ. Long-term use of gabapentin for treatment of pain after traumatic spinal injury. *Clin J Pain* 2002;18(2):116-21.
43. Reddy S, Patt RB. The benzodiazepines as adjuvant analgesics. *J Pain Sympt Manage* 1994;9(8):510-4.
44. Rose MA, Kam PCA. Gabapentin: pharmacology and its use in pain management. *Anaesthesia* 2002;57(5):451-62.
45. Rosemberg JM, Harrell C, Ristic H, Werner RA, de Rosayro AM. The effect of gabapentin on neuropathic pain. *Clin J Pain* 1997;13(3):251-5.
46. Sabatowski R, Galvez R, Cherry DA, Jacquot F, Vincent E, Maisonore P, Versavel M. Pregabalin reduces pain and improve sleep and mood disturbances in patients with postherpetic neuralgia: results of a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Pain* 2004;109(1-2):26-35.
47. Schwartzman RJ, Grothusen J, Kiefer TR, Rohr P. Neuropathic central pain: epidemiology, etiology, and treatment options. *Arch Neurol* 2001;58:1547-50.
48. Simpson DM, McArthur JC, Olney R, Clifford D, So Y, Ross D et al. Lamotrigine for HIV associated painful sensory neuropathies: a placebo controlled trial. *Neurology* 2003;60(9):1508-14.
49. Sindrup SH, Jensen TS. Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain: an update and effect related to mechanism of drug action. *Pain* 1999;83:389-400.
50. Sindrup SH, Otto M, Bach FW, Jensen TS. Sodium valproate in painful diabetich neuropathy. *Acta Neurol Scand* 2003;108 (6):443-4.
51. Sindrup SH, Jensen TS. Pharmacotherapy of trigeminal neuralgia. *Clin J Pain* 2002;18(1):22-7.
52. Singh D, Kennedy DR. The use of gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia. *Clin Ther* 2003;25(3):852-9.
53. Soderpalm B. Anticonvulsivants: aspects of their mechanism of action. *Eur J Pain* 2002;6 suppl A:3-9.

54. Takahashi Y, Hashimoto K, Tsuji S. Successful use of zonisamide for control post stroke pain. *J Pain* 2004;5(3):192.
55. Teixeira MJ. Fisiopatologia da dor neuropática. In: Teixeira MJ (ed.). *Dor: contexto interdisciplinar*. Curitiba: Editora Maio, 2003, p.p. 155-69.
56. Tremont-Lukats IW, Megeff C, Backonja MM. Anticonvulsivants for neuropathic pain syndromes: mechanisms of action and place therapy. *Drugs* 2000;60(5):1029-52.
57. Vestegaard K, Andersen G, Gottrup R, Kristensen BT, Jensen TS. Lamotrigine for central post stroke pain: a randomized controlled trial. *Neurology* 2001;56(2):184-90.
58. Yetimalar Y, Gargor N, Broglu M. Clinical efficacy of gabapentin for paroxysmal symptoms in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2004;109(6):430-1.
59. Woolf CJ, Mannion RJ. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *Lancet* 1999;353:1959-64.

O conteúdo desta obra é de inteira e exclusiva responsabilidade de seu(s) autor(es), que não possui(em) vínculo algum com a Novartis Biociências S.A.
Distribuído como cortesia exclusivamente à classe médica.



CÓD.: 000 000 000



NOVARTIS BIOCÊNCIAS S.A.
Setor Farma - Av. Prof. Vicente Rao, 90
FAX 5532-4556 - São Paulo - SP - 04706-900
Caixa Postal 21460 - ®= Marca registrada
www.novartis.com.br