



Tópicos em destaque na

Dor neuropática periférica

COORDENADORA | Graça Mesquita



Tópicos em destaque na

Dor neuropática periférica

COORDENADORA | Graça Mesquita



A Grünenthal S.A. patrocinou o estudo objeto da presente publicação. A Grünenthal não teve qualquer influência na condução do estudo, metodologia ou conclusões apresentadas não tendo igualmente qualquer influência no conteúdo da publicação.

© **2021 Permanyer Portugal**

Av. Duque d'Ávila, 92, 6.º Dtº
1050-084 Lisboa
Tel.: 21 315 60 81
permanyer@permanyer.com



Impresso em papel totalmente livre de cloro



Este papel cumpre os requisitos de ANSI/NISO
Z39-48-1992 (R 1997) (Papel Estável)

ISBN: 978-84-18673-63-4
Ref.: 6183AP201

Reservados todos os direitos

Sem prévio consentimento da editora, não poderá reproduzir-se, nem armazenar-se num suporte recuperável ou transmissível, nenhuma parte desta publicação, seja de forma electrónica, mecânica, fotocopiada, gravada ou por qualquer outro método. Todos os comentários e opiniões publicados são da responsabilidade exclusiva dos seus autores.

Autores

Célia Duarte Cruz

*Departamento de Biomedicina - Unidade
de Biologia Experimental
Faculdade de Medicina da Universidade do Porto
Porto*

Dalila Veiga

*Unidade Dor
Serviço Anestesiologia
Centro Hospitalar Universitário do Porto
Porto*

Graça Mesquita

*Unidade de Multidisciplinar de Dor
Serviço de Anestesiologia
Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central
Lisboa*

Maria Rosário Alonso

*Coordenadora da Unidade da Dor até Outubro
de 2020
Hospital Beatriz Ângelo
Loures*

Abreviaturas

5-HT	inibição da recaptação da serotonina	INRS	antidepressivos inibidores da recaptação da serotonina e noradrenalina
ADT	antidepressivos tricíclicos	IRSS	inibidores seletivos da recaptação serotonina
AMPc	monofosfato cíclico de adenosina	KCC2	cotransportador de potássio-cloreto
ASIC	canais iônicos sensíveis a ácidos / <i>acid sensing ion channels</i>	MAPK	cinases ativadas por mitogénios
BDNF	fator neurotrófico derivado do cérebro / <i>brain derived neurotrophic factor</i>	NeuPSIG	grupo de interesse especial em dor neuropática
bid	duas vezes por dia	NGF	fator de crescimento nervoso
CGRP	<i>calcitonin gene-related peptide</i>	NMDA	antagonista dos recetores do glutamato, N-metil-D-aspartato
COMT	enzima catecol-O-metiltransferase	NPDD	neuropatia periférica diabética dolorosa
DGS	Direção-Geral da Saúde	NPH	nevralgia pós-herpética
DI	dose inicial	PET	tomografia por emissão de positrões
DNP	dor neuropática periférica	PGIC	<i>Patient Global Impressions Change Scale</i>
DNPL	dor neuropática periférica localizada	PKC	proteína cinase C
EMA	<i>European Medicines Agency</i>	RVM	medula rostroventromedial
EN	escala de intensidade de dor	SDRC	síndrome da dor regional complexa
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>	SP	substância P
GABA	<i>gamma aminobutyric acid</i>	TENS	estimulação elétrica transcutânea
GWAS	técnicas de análise de todo o genoma / <i>genom wide association studies</i>	tid	três vezes por dia
IASP	Associação Internacional para o Estudo da Dor	TNF-α	fator de necrose tumoral α
id	uma vez por dia	TRPV1	recetor 1 dos vaniloides
IL-6	interleucina 6		
I-MAO	inibidores da mono-aminooxidase		

Índice

Introdução	VI
Capítulo 1 Mecanismos neurobiológicos da dor neuropática periférica <i>Célia Duarte Cruz</i>	1
Capítulo 2 Tratamento farmacológico da dor neuropática <i>Dalila Veiga</i>	8
Capítulo 3 Terapêuticas tópicas no tratamento da dor neuropática periférica localizada <i>Graça Mesquita</i>	15
Capítulo 4 Dor neuropática periférica localizada – reconhecer a capsaicina 8% no seu tratamento <i>Maria Rosário Alonso</i>	20

Introdução

A dor neuropática é definida pela *International Association for the Study of Pain* (IASP) como «dor causada por lesões ou doenças que afetam o sistema somatossensitivo», podendo ter uma origem periférica (por exemplo, nevralgia pós-herpética, neuropatia diabética, dor pós-cirúrgica), ou central (por exemplo, lesões medulares, doenças degenerativas do sistema nervoso central [SNC] e lesão pós-acidente vascular cerebral). É de particular importância identificar clinicamente dor neuropática possível, uma vez que a sua abordagem terapêutica é diferente, requerendo fármacos com importantes e potenciais efeitos adversos. Apenas a correta identificação da dor neuropática assegura um tratamento farmacológico seguro e eficaz.

Estima-se que a prevalência de dor neuropática na Europa Ocidental seja de 7 a 8%, com tendência a aumentar, consequência da maior esperança média de vida e taxa de sobrevivência dos doentes oncológicos. A dor neuropática é geralmente reportada como sendo de maior intensidade e com grande impacto na qualidade de vida (QdV), quando comparada com os outros tipos de dor. As razões são multidimensionais e complexas, realçando ainda mais a necessidade de compreender a fisiopatologia da dor neuropática, para permitir a sua prevenção e o tratamento adequado.

Para estes quadros algícos, geralmente de difícil controlo, existem várias recomendações e algoritmos terapêuticos, com diferentes classes de fármacos. No entanto, os resultados são frequentemente pouco satisfatórios, e há possibilidade de ocorrência de eventos adversos significativos, bem como potencial para má utilização e dependência. As terapêuticas tópicas têm adquirido particular relevância no tratamento da dor crónica, verificando-se a sua crescente utilização. Tal sucede no tratamento da dor neuropática periférica, sendo consideradas de primeira linha em situações específicas, pelo seu efeito localizado no tecido-alvo associado à baixa absorção sistémica, determinando menos eventos adversos. A experiência adquirida com a utilização das terapêuticas tópicas permitiu elaborar algumas orientações práticas para a seleção adequada dos doentes, o seu seguimento ao longo do tratamento e a avaliação de resultados obtidos, para uma utilização custo/benefício eficaz.

Dada a relevância na sociedade da dor neuropática e do desafio que constitui para os profissionais de saúde, com este pequeno manual esperamos contribuir para uma maior compreensão dos mecanismos celulares e moleculares da dor neuropática periférica e abordar a orientação terapêutica, proporcionando mais qualidade de vida.

Graça Mesquita

Mecanismos neurobiológicos da dor neuropática periférica

INTRODUÇÃO

De acordo com a Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP), a dor é definida como «uma experiência sensitiva e emocional associada a dano tecidual real ou potencial, descrita em função de tal dano, ou semelhante a experiência prévia de lesão real ou potencial»¹. A dor pode ser classificada como nociceptiva, neuropática e nociplástica. Este capítulo centra-se nos mecanismos neurobiológicos da dor neuropática.

A dor neuropática é definida pela IASP como sendo a «dor causada por lesões ou doenças que afetam o sistema somatossensitivo»². Embora variando de acordo com os métodos estatísticos usados para a sua determinação, estima-se que a prevalência da dor neuropática ronde os 7-8% em países da Europa ocidental³ e que cresça futuramente com o aumento da esperança de vida, maior taxa de sobrevivência a doenças oncológicas e também com o aumento da prevalência da diabetes⁴. Tem características únicas, podendo ser sentida longe da estrutura nervosa afetada ou em locais do corpo com aparência saudável, resistente a múltiplos tratamentos analgésicos e impondo graves limitações quotidianas aos doentes que dela sofrem⁵. A dor neuropática é também caracterizada pela ocorrência em simultâneo de défices sensitivos em resposta a estímulos nócicos e

térmicos, resultantes da lesão de nociceptores, e sinais positivos (isto é, aparecimento de novas sensações ou aumento da sensibilidade), em virtude de alterações fenotípicas das fibras nervosas não lesadas⁵. Estes sinais podem incluir parestesias, dor espontânea, alodinia mecânica e hiperalgesia. A dor neuropática pode ser classificada de acordo com a sua etiologia (Tabela 1) mas, frequentemente, doentes que partilham a mesma causa de dor neuropática não reportam as mesmas queixas e doentes com dor neuropática com origens diversas apresentam quadros dolorosos similares. Este tipo de dor é frequentemente refratário ao tratamento e as opções terapêuticas atualmente disponíveis nem sempre trazem alívio⁶. Além disso, devem ser considerados com cuidado os efeitos a longo prazo do tratamento da dor neuropática⁷, sendo claramente necessário o desenvolvimento de terapias eficazes e não-aditivas.

FISIOPATOLOGIA DA DOR NEUROPÁTICA PERIFÉRICA

A maior parte do conhecimento acerca dos mecanismos neurobiológicos da dor neuropática advém de estudos pré-clínicos, não obstante a dificuldade inerente à utilização de animais experimentais e na interpretação das suas respostas a testes comportamentais como indicativos da presença de dor e a sua intensidade. Os

Tabela 1. Classificação da dor neuropática de acordo com a sua etiologia

Lesões focais ou multifocais do sistema nervoso periférico	Lesões generalizadas do sistema nervoso periférico (polineuropatia)	Lesões do sistema nervoso central	Síndromes neuropáticas complexas
Radiculopatias	Diabetes <i>mellitus</i>	Lesões medulares	Síndrome da dor regional complexa tipo I e tipo II
Dor fantasma	Consumo de álcool	Enfartes cerebrais (principalmente do tálamo e tronco cerebral)	
Nevralgia pós-cirúrgica	Acumulação de proteínas amiloides	Enfartes da medula espinhal	
Nevralgia pós-herpética	Plasmocitoma	Siringomielia	
Mononeuropatia diabética	Neuropatia por VIH	Esclerose múltipla	
Neuropatia por isquemia	Hipotiroidismo		
Poliartererite nodosa	Neuropatias sensitivas hereditárias		
	Doença de Fabry		
	Síndrome de Banwarth		
	Deficiência em vitamina B		
	Neuropatias por toxicidade		

Adaptado de Baron R, et al.⁵

dados obtidos em animais experimentais são concordantes com observações clínicas e demonstram que a dor neuropática periférica resulta de uma perda de equilíbrio entre as vias excitatórias que conduzem o sinal nervoso da periferia para o sistema nervoso central, e as vias inibitórias descendentes, que reduzem a dor⁶. Os modelos de dor neuropática mais frequentemente utilizados são modelos de lesões traumáticas de nervos periféricos. Outros modelos de dor neuropática têm sido desenvolvidos mais recentemente para clarificar os mecanismos da dor neuropática causada por lesões vertebromedulares ou doenças desmielinizantes do sistema nervoso central, derivada da diabetes, associada à quimioterapia ou resultante de infeção pelo VIH.

Mecanismos patofisiológicos periféricos

Em condições não-patológicas, os estímulos nócicos são sentidos por aferentes primários especializados denominados «nociceptores». Estes aferentes primários são do tipo C (fibras não-mielínicas) e do tipo A δ (fibras pouco mielinizadas) e apenas sofrem despolarização em resposta a estímulos de alta intensidade. Quando ocorre uma lesão nervosa periférica, o limiar de ativação destes nociceptores baixa dramaticamente e estas fibras nervosas passam a responder a estímulos inócuos, podendo mesmo apresentar atividade espontânea. Este processo é designado por sensibilização periférica e reflete alterações significativas da expressão e

atividade de vários canais iônicos normalmente presentes em nociceptores, como é o caso dos canais de sódio ativados pela voltagem Nav 1.7, Nav 1.8 e Nav 1.9. A expressão aumentada destes canais de sódio ao longo de toda a membrana celular do nociceptor e a particular acumulação destes canais iônicos nas zonas lesadas das fibras nervosas, onde se geram impulsos ectópicos, está ligada ao decréscimo do limiar de ativação daquelas fibras e, consequentemente, aumento da sua atividade⁸. Assim, atualmente reconhece-se que estes canais de sódio desempenham um papel importante no desenvolvimento e manutenção da dor neuropática periférica. Além disso, as alterações dos níveis de Nav 1.8 e Nav 1.9 são acompanhadas por alterações na expressão e atividade de canais de potássio, retificadores do estado de polarização membranar, o que contribui ainda mais para o aumento da excitabilidade dos nociceptores⁸. A dor neuropática periférica cursa também com expressão *de novo* de canais de sódio Nav 1.3 em fibras nociceptivas, cuja cinética de abertura é mais célere, permitindo ao neurónio repolarizar mais rapidamente após estimulação. Como resultado, os aferentes que expressam Nav 1.3 despolarizam com maior facilidade e de forma repetida após estimulações de baixa intensidade, apresentando atividade ectópica e espontânea⁹. Os estudos pré-clínicos que demonstram aumento da expressão e atividade destes canais de sódio em modelos animais de dor neuropática periférica, assim como a demonstração de que a eritromelalgia hereditária e a patologia dolorosa paroxística extrema se devem a mutações *gain-of-function* no gene *SCN9A* (que codifica o canal Nav 1.7)¹⁰ substanciam o interesse em desenvolver e testar antagonistas destes canais de sódio por poderem ter interesse terapêutico¹¹.

Para além dos efeitos na expressão e atividade de canais de sódio dependentes da voltagem, as lesões de nervos periféricos também levam a alterações na expressão de outros receptores periféricos, como é o caso do receptor 1

dos vaniloides (TRPV1). Estes canais iônicos, expressos predominantemente por nociceptores do tipo C, são receptores polimodais que respondem a estímulos exógenos, como a capsaicina, e temperaturas acima dos 43 °C. Em modelos animais de lesões nervosas periféricas e de neuropatia diabética, a expressão de TRPV1 nas fibras nervosas lesionadas diminui mas ocorre expressão *de novo* deste receptor noutras fibras nervosas não-lesionadas, em particular em fibras não-nociceptivas e que respondem a estímulos inócuos¹², contribuindo para um aumento marcado da sensibilidade periférica, particularmente a estímulos térmicos. Estas alterações na expressão e ativação do TRPV1 fazem com que este receptor seja considerado um alvo terapêutico importante no tratamento da dor neuropática. De facto, a capsaicina, um agonista do TRPV1 que induz a sua dessensibilização (e, por consequência, da fibra nervosa), é frequentemente usada para controlar a dor neuropática periférica, como acontece no caso da dor associada à nevralgia pós-herpética¹³. A expressão e atividade de outros receptores TRP, como o TRPV4 e o TRPM8, bem como de canais iônicos sensíveis a ácidos (ASIC) também se altera em modelos pré-clínicos de dor neuropática, verificando-se um aumento dos seus níveis, o que se demonstrou estar relacionado com o desenvolvimento de hiperalgesia mecânica e ao frio⁵. Para além dos canais Nav, TRP e ASIC, importa referir o aumento da expressão da subunidade $\alpha_2\delta$ dos canais de cálcio pré-sinápticos em caso de dor neuropática periférica, resultando em aumento da atividade das fibras nervosas, libertação aumentada de neurotransmissores a nível da medula espinhal e consequente hiperativação de neurónios secundários. Esta subunidade dos canais de cálcio é o substrato para os fármacos pregabalina e gabapentina, usados no tratamento da dor neuropática.

Outro fator contribuinte para o aparecimento e manutenção da dor neuropática periférica é a expressão *de novo* de adreno-receptores α_2 em fibras C, o que torna estes nociceptores sensíveis a estímulos adrenérgicos⁵. Esta interação

entre fibras simpáticas pós-ganglionares e nociceptores constitui um importante mecanismo na síndrome da dor regional complexa (SDRC) e, para além de ter sido demonstrado em modelos pré-clínicos, várias observações clínicas demonstram a sua relevância. De facto, a aplicação de norepinefrina em concentrações fisiológicas perto de neuromas em indivíduos amputados, em doentes com SDRC ou com nevralgia pós-herpética causa dor⁵. Pelo contrário, o bloqueio do sistema nervoso simpático reduz a dor em indivíduos com SDRC, o que confirma a relevância dos adrenoceptores α_2 na dor neuropática periférica⁵.

Por último, importa referir a contribuição de células neuroimunes para sensibilização periférica descrita acima, caracterizada por alteração na expressão e atividade de vários receptores membranares. É bem sabido que lesão de nervos periféricos induz a ativação de células neuroimunes em sequência temporal. Nas primeiras horas após a lesão, ocorre desgranulação de mastócitos, infiltração de neutrófilos e degeneração de células de Schwann. Mais tarde, há infiltração de macrófagos, ativação de células gliais satélite a nível do gânglio raquidiano e degeneração walleriana. A ativação das células gliais satélite é persistente, sendo observada várias semanas após a lesão. Nos nervos, em tempos mais tardios após a lesão, pode ocorrer infiltração linfocitária¹⁴. A ativação destas células resulta na síntese e libertação de fator de crescimento nervoso (NGF) e várias citocinas, como a interleucina 6 (IL-6) ou o fator de necrose tumoral α (TNF- α). Estas moléculas são responsáveis por regular a expressão e potenciar a ativação de receptores membranares críticos, como é o caso do TRPV1.

Mecanismos patofisiológicos centrais: medula espinhal

O aumento da atividade aferente, refletindo a sensibilização periférica decorrente da lesão nervosa, causa alterações marcadas a nível da medula espinhal. A nível citoarquitectónico, é

bem sabido que as fibras nociceptivas projetam para as lâminas superficiais da medula espinhal enquanto os aferentes do tipo A (nomeadamente, as fibras A β) projetam para as lâminas III e IV. Em modelos animais de dor neuropática periférica, foi já demonstrado que as fibras C deixam de projetar para a zona mais externa da lâmina II e estes locais passam a ser ocupados pelas fibras A β ¹⁵. Desta forma, os neurónios de 2.º ordem da lâmina II, que normalmente respondem a estímulos nócicos, passam a ser ativados por estímulos inócuos (alodinia).

Em casos de dor neuropática periférica, a atividade dos neurónios espinhais assume níveis muito elevados devido à ocorrência de sensibilização central em que há facilitação da transmissão sináptica e consequente hiperexcitabilidade dos neurónios de 2.º ordem. Esta hiperexcitabilidade manifesta-se como aumento da atividade neuronal em resposta a estímulos nócicos, expansão dos campos sensitivos e alastramento da hiperexcitabilidade a segmentos espinhais adjacentes⁵. A sensibilização central é iniciada pelos aferentes primários, que sofreram sensibilização periférica, e que libertam glutamato e neuropeptídeos, como a substância P (SP), na medula espinhal aquando da sua despolarização, que ocorre com maior frequência e intensidade. Em condições fisiológicas, o glutamato ativa os neurónios de 2.º ordem através da sua ligação ao recetor alfa-amino-3-hidroxi-metil-5-4-isoxazolpropiónico (AMPA), enquanto o recetor N-metil-D-aspartato (NMDA) permanece bloqueado intracelularmente por Mg^{2+} . A ativação continuada de receptores AMPA resulta na libertação do ião Mg^{2+} e o recetor NMDA passa a funcionar como o recetor preferencial para aquele neurotransmissor¹⁶. Quando o glutamato se liga ao seu recetor NMDA, ocorre ativação de vias intracelulares de sinalização, e as vias da proteína cinase C (PKC) e das cinases ativadas por mitogénios (MAPK) são postas em funcionamento. Estas cinases podem fosforilar rapidamente subunidades do recetor NMDA, tornando-o ainda mais responsivo. A longo prazo, a atividade destas vias de sinalização resulta na expressão

de novos genes e/ou aumento da expressão de genes pró-nocicetivos que vão contribuir para alterações fenotípicas dos neurónios espinhais e perpetuar a dor¹⁶.

A hiperexcitabilidade dos neurónios espinhais também reflete a perda de controlo inibitório local. É bem sabido que, em condições fisiológicas, os neurónios de 2.º ordem estabelecem sinapses com interneurónios produtores do neurotransmissor inibitório ácido α -aminobutírico (GABA). O GABA exerce os seus efeitos inibitórios ligando-se a recetores GABA_A ou GABA_B. Em modelos pré-clínicos, foi demonstrada apoptose seletiva de neurónios espinhais GABAérgicos, o que contribui para a hiperexcitabilidade dos neurónios espinhais de transmissão¹⁷. A perda de inibição a nível da medula espinhal pode também resultar da diminuição dos níveis do cotransportador de potássio-cloreto KCC2, um processo que é dependente da neurotrofina fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF)¹⁸. Esta diminuição leva a alterações do potencial de membrana dos neurónios espinhais, fazendo com que a ligação de GABA aos seus recetores induza despolarização da membrana citoplasmática e consequente excitação neuronal, ao invés de hiperpolarização como o esperado em condições normais¹⁹.

A hiperexcitabilidade a nível da medula espinhal resulta também de alterações das vias inibitórias descendentes. De facto, a transmissão nocicetiva a nível da medula espinhal pode ser amplificada ou atenuada por neurónios supraespinhais, como os localizados na medula rostro-ventromedial (RVM). Em casos de dor neuropática periférica, as vias inibitórias descendentes que utilizam a noradrenalina (que atua a nível da medula espinhal através do recetor $\alpha 2$) tornam-se menos ativas, ao passo que, as vias facilitadoras que utilizam a serotonina (que atua a nível da medula espinhal via recetores 5-HT₂ e 5-HT₃) tornam-se mais dinâmicas, intensificando a transmissão nocicetiva⁵.

Na medula espinhal, as células microgliais e astrócitos são também importantes contribuintes para a sensibilização central associada à dor

neuropática periférica. Enquanto a microglia parece ser importante nas fases mais iniciais da doença, os astrócitos são mais relevantes em fases mais tardias^{14,20}. Quando ativadas, provavelmente pela libertação de neurotransmissores e/ou outros mediadores pelos aferentes sensitivos, as células microgliais libertam vários mediadores pró-inflamatórios, incluindo quimiocinas, citocinas pró-inflamatórias e outras moléculas, que atuam sobre o terminal pré-sináptico (aumentado a sua atividade). Estas moléculas também ativam os neurónios de 2.º ordem, potenciando a sua excitabilidade. Além disso, as células microgliais também respondem de forma autócrina aos mediadores inflamatórios que libertam (que incluem o TNF- α , IL-6, óxido nítrico, adenosina trifosfato (ATP) e prostaglandinas), o que é suficiente para colocar em marcha um mecanismo autossuficiente de perpetuação de ativação microglial. Em consequência, as células microgliais alteram a sua expressão génica e contribuem para alteração fenotípica dos neurónios espinhais, com efeitos na sua excitabilidade. Um dos elementos libertados pela microglia é o BDNF, que altera o funcionamento do transportador KCC2^{18,20}.

Mecanismos patofisiológicos centrais: alterações a nível do cérebro

A grande maioria dos estudos pré-clínicos tem-se centrado nos aferentes primários e/ou no corno dorsal da medula espinhal, devido à reconhecida importância dos fenómenos de sensibilização central. No entanto, estudos com animais experimentais demonstraram a presença de neurónios sensibilizados a nível do tálamo e do córtex somatossensitivo⁵. Outros trabalhos utilizando técnicas de imagiologia, como a tomografia por emissão de positrões (PET), confirmaram a ocorrência de alterações no córtex somatossensitivo em doentes com dor neuropática central e periférica e modelos animais de dor neuropática periférica. Alterações noutras áreas já foram também descritas, incluindo o córtex cingulado anterior, o hipotálamo, o tálamo, a

amígdala, entre outras²¹. Mais recentemente, verificou-se em doentes com osteoartrite uma doença inflamatória que, com o tempo, assume um caráter de dor neuropática, a ocorrência de alterações corticais que incluem alterações no volume da matéria cinzenta cortical²².

MECANISMOS GENÉTICOS

A sensibilidade a estímulos nóxicos, o risco de desenvolver dor crónica e a resposta a terapêuticas analgésicas variam consideravelmente entre indivíduos, o que levanta uma questão intrigante: há genes que aumentam a vulnerabilidade ao desenvolvimento de dor neuropática periférica e condicionam a resposta ao tratamento? Esta é uma questão relevante porque a identificação de polimorfismos genéticos permitiria a melhor compreensão da fisiopatologia da dor, uma melhor caracterização do doente, uma escolha mais adequada de protocolos terapêuticos e um prognóstico mais correto. Para responder a esta pergunta, vários estudos foram realizados utilizando técnicas clássicas. Trabalhos mais recentes e complexos usaram técnicas de análise de todo o genoma (GWAS) e novas ferramentas bioinformáticas que permitem análises estatísticas mais corretas e robustas e a identificação de associação de genes ligados a maior incidência de dor neuropática e pior resposta ao tratamento. Por exemplo, Zubieta, et al. identificaram um polimorfismo na enzima catecol-O-metiltransferase (COMT), envolvida no metabolismo das catecolaminas, que contribui para variações interindividuais de nociceção²³. Sendo úteis para determinar variantes genéticas associadas ao risco de doença, há problemas inerentes a estes estudos de epidemiologia genética, isto é, o estudo do papel desempenhado por fatores genéticos na determinação de condições de saúde em populações²⁴. De facto, para se detetarem associações genéticas com confiança, os grupos de indivíduos a serem estudados devem ser grandes, o que acarreta custos e dificuldades técnicas. Além disso, a dor neuropática periférica tem etiologias variadas, e, muito

provavelmente, cada uma terá a sua assinatura genética própria. Por último, para poderem ser comparáveis, estes estudos devem seguir os mesmos critérios e definições, o que nem sempre acontece. No entanto, convém não esquecer de que a presença de um polimorfismo ou associações genéticas nem sempre se traduzirá em maior vulnerabilidade devido aos mecanismos epigenéticos que regulam a expressão génica²⁵.

CONCLUSÃO

A dor neuropática periférica resulta de lesões nervosas do sistema nervoso periférico. Apesar de os seus mecanismos neurobiológicos serem já melhor compreendidos, esta patologia permanece um desafio para o clínico. Para a mesma etiologia, os doentes podem apresentar queixas diversas, e doentes que reportam as mesmas queixas podem não partilhar a causa da dor neuropática periférica. Além disso, a resposta ao tratamento é variável e nem sempre bem-sucedida.

É hoje claro que a dor neuropática periférica resulta de uma perda de equilíbrio entre a atividade das vias ascendentes, muito exacerbada pela sensibilização periférica e central, e da diminuição da ativação de mecanismos inibitórios, supraespinhais ou da medula espinhal, que reduzem a dor. O conhecimento destes mecanismos neurobiológicos, obtido em modelos pré-clínicos, permitiu identificar alvos terapêuticos e produzir ferramentas terapêuticas dirigidas a alvos neuronais. Algumas são usadas com sucesso na prática clínica, enquanto outras não produziram efeitos benéficos nos doentes. A identificação da contribuição das células gliais periféricas e centrais, bem como de mecanismos genéticos, poderá permitir o desenvolvimento de novas abordagens de tratamento que possam, eventualmente, ser personalizadas.

BIBLIOGRAFIA

1. Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020; 161(9):1976-82.

- Jensen TS, Baron R, Haanpaa M, Kalso E, Loeser JD, Rice ASC, et al. A new definition of neuropathic pain. *Pain*. 2011;152(10):2204-5.
- 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(3):380-7.
- van Hecke O, Kamerman PR, Attal N, Baron R, Bjornsdottir G, Bennett DLH, et al. Neuropathic pain phenotyping by international consensus (NeuroPPIC) for genetic studies: a NeuPSIG systematic review, Delphi survey, and expert panel recommendations. *Pain*. 2015;156(11):2337-53.
- Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol*. 2010;9(8):807-19.
- Finnerup NB, Sindrup SH, Jensen TS. The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain. *Pain*. 2010;150(3):573-81.
- Jones MR, Viswanath O, Peck J, Kaye AD, Gill JS, Simopoulos TT. A Brief History of the Opioid Epidemic and Strategies for Pain Medicine. *Pain Ther*. 2018;7(1):13-21.
- Devor M. Sodium channels and mechanisms of neuropathic pain. *J Pain*. 2006;7(1 Suppl 1):S3-S12.
- Ueda H. Molecular mechanisms of neuropathic pain-phenotypic switch and initiation mechanisms. *Pharmacol Ther*. 2006;109(1-2):57-77.
- Dib-Hajj SD, Black JA, Waxman SG. Voltage-gated sodium channels: therapeutic targets for pain. *Pain Med*. 2009;10(7):1260-9.
- Ghelardini C, Desaphy JF, Muraglia M, Corbo F, Matucci R, Di-palma A, et al. Effects of a new potent analog of tocainide on hNav1.7 sodium channels and in vivo neuropathic pain models. *Neuroscience*. 2010;169(2):863-73.
- Basso I, Altier C. Transient Receptor Potential Channels in neuropathic pain. *Curr Opin Pharmacol*. 2017;32:9-15.
- Arora V, Campbell JN, Chung MK. Fight fire with fire: Neurobiology of capsaicin-induced analgesia for chronic pain. *Pharmacol Ther*. 2021;220:107743.
- Lim JS, Kam PC. Neuroimmune mechanisms of pain: Basic science and potential therapeutic modulators. *Anaesth Intensive Care*. 2020;48(3):167-78.
- Lekan HA, Carlton SM, Coggeshall RE. Sprouting of A beta fibers into lamina II of the rat dorsal horn in peripheral neuropathy. *Neurosci Lett*. 1996;208(3):147-50.
- Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D. Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell*. 2009;139(2):267-84.
- Gwak YS, Hulsebosch CE. GABA and central neuropathic pain following spinal cord injury. *Neuropharmacology*. 2011;60(5):799-808.
- Mapplebeck JCS, Lorenzo LE, Lee KY, Gauthier C, Muley MM, De Koninck Y, et al. Chloride Dysregulation through Downregulation of KCC2 Mediates Neuropathic Pain in Both Sexes. *Cell Rep*. 2019;28(3):590-6 e4.
- Tillman L, Zhang J. Crossing the Chloride Channel: The Current and Potential Therapeutic Value of the Neuronal K(+)-Cl(-) Cotransporter KCC2. *Biomed Res Int*. 2019;2019:8941046.
- Marchand F, Perretti M, McMahon SB. Role of the immune system in chronic pain. *Nature reviews Neuroscience*. 2005;6(7):521-32.
- Jaggi AS, Singh N. Role of different brain areas in peripheral nerve injury-induced neuropathic pain. *Brain Res*. 2011;1381:187-201.
- Barroso J, Vigotsky AD, Branco P, Reis AM, Schnitzer TJ, Galhardo V, et al. Brain gray matter abnormalities in osteoarthritis pain: a cross-sectional evaluation. *Pain*. 2020;161(9):2167-78.
- Zubieta JK, Heitzeg MM, Smith YR, Bueller JA, Xu K, Xu Y, et al. COMT val158met genotype affects mu-opioid neurotransmitter responses to a pain stressor. *Science*. 2003;299(5610):1240-3.
- Calvo M, Cano I, Hernandez C, Ribas V, Miralles F, Roca J, et al. Class Imbalance Impact on the Prediction of Complications during Home Hospitalization: A Comparative Study. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*. 2019;2019:3446-9.
- Denk F, McMahon SB, Tracey I. Pain vulnerability: a neurobiological perspective. *Nat Neurosci*. 2014;17(2):192-200.

Tratamento farmacológico da dor neuropática

A dor neuropática é causada por uma lesão ou doença do sistema somatossensorial e abrange uma grande variedade de etiologias. Estima-se que a sua prevalência possa atingir cerca de 7-8% da população geral¹. No entanto, a real prevalência da dor neuropática pode estar subestimada, atendendo a que esta continua a ser muitas vezes diagnosticada e tratada muito tardiamente, com a inerente repercussão negativa no prognóstico destes doentes². Com efeito, o tratamento da dor neuropática assenta primariamente na sua correta identificação (e diferenciação em relação a outros tipos de dor), bem como na identificação, sempre que possível, da etiologia associada³. Por outro lado, o tratamento da dor neuropática representa um verdadeiro desafio clínico com resultados muitas vezes insuficientes e com um enorme impacto na qualidade de vida e funcionalidade destes doentes^{4,5}.

A dor neuropática pode ter uma localização central ou periférica e neste subgrupo, se a dor neuropática corresponder a uma área circunscrita de dor máxima, então denomina-se dor neuropática periférica localizada (DNPL)⁴. A localização e a identificação das áreas de dor neuropática têm particular relevância na escolha das estratégias terapêuticas farmacológicas ou não-farmacológicas a equacionar em cada caso. No caso da DNPL, os tratamentos tópicos assumem particular relevância terapêutica. No entanto, embora a prevalência de DNPL varie

consoante a etiologia da dor, este tipo de dor pode ter uma expressão até 60% de todas as etiologias de dor neuropática. Como tal, a sua correta identificação e caracterização tem implicações importantes em termos da estratégia terapêutica e do prognóstico dos doentes⁴.

Das etiologias de dor neuropática periférica mais frequentes, destacam-se a nevralgia pós-herpética, nevralgia do nervo trigémio, dor pós-cirúrgica, neuropatia periférica diabética dolorosa, neuropatia induzida pela quimioterapia, radiculopatia lombar ou cervical, amputação de membro e a nevralgia associada ao VIH. Em relação à dor neuropática central, as etiologias mais frequentes são as lesões medulares, as doenças degenerativas (esclerose múltipla, doença de Parkinson) e a lesão pós-acidente vascular cerebral^{2,6}.

Existem várias recomendações e orientações terapêuticas publicadas no âmbito do tratamento da dor neuropática. Em particular, o grupo de interesse especial em dor neuropática (NeuPSIG) da Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP) publicou recentemente recomendações para o tratamento farmacológico da dor neuropática em 2015, com base numa revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos, publicados no âmbito de fármacos para administração oral ou tópica para o tratamento da dor neuropática⁷. Em Portugal, a Direção-Geral da Saúde publicou em 2011

as Normas de Orientação Clínica para o Tratamento Farmacológico da Dor Neuropática do Adulto e do Idoso, posteriormente atualizadas no ano de 2017. Neste capítulo, apresentaremos os principais resultados dessas diretrizes, bem como um algoritmo simplificado que possa servir de orientação terapêutica na prática clínica (Tabela 1).

ANTIDEPRESSIVOS

Antidepressivos tricíclicos

Os antidepressivos tricíclicos (ADT) são um grupo farmacológico cujo principal mecanismo de ação envolve a inibição da recaptação da serotonina (5-HT) e noradrenalina (NA), bloqueio dos canais de sódio, bloqueio dos receptores β 2-adrenérgicos, ação antagonista nos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), ação anticolinérgica e efeito anti-histamínico. O mecanismo de ação analgésico dos ADT é independente do mecanismo antidepressivo e, geralmente, corresponde a 20-30% da dose necessária para obter o efeito antidepressivo⁸. No entanto, o perfil de tolerabilidade destes fármacos é limitado e exige precauções adicionais na população mais idosa. Os principais efeitos adversos dos ADT são sedação, hipotensão postural, boca seca e tonturas. Assim, a sua prescrição deve começar por uma dose mais baixa, administração no início da noite e titulação lenta. Comparativamente, as amins secundárias (nortriptilina, desipramina) apresentam melhor perfil de tolerabilidade em relação às amins terciárias (amitriptilina, desipramina), com a mesma eficácia analgésica. No entanto, a amitriptilina é o fármaco mais estudado no âmbito do tratamento da dor neuropática⁷. Nos doentes idosos, a prescrição destes fármacos exige particular monitorização, atendendo aos efeitos adversos associados nomeadamente efeitos cognitivos, retenção urinária, glaucoma, risco de quedas e potencial arritmogénico. Com efeito, os ADT estão associados a aumento do intervalo QT em elevadas doses, pelo que, deverá ser solicitado

eletrocardiograma em doentes com mais de 40 anos e antecedentes de doenças cardiovasculares e/ou risco de morte súbita, quando se pretende iniciar um plano terapêutico com estes fármacos⁹.

Antidepressivos inibidores da recaptação da serotonina e noradrenalina

Os antidepressivos inibidores da recaptação da serotonina e noradrenalina (INRS), duloxetine e venlafaxina, são outro grupo farmacológico com forte evidência no âmbito do tratamento da dor neuropática, nomeadamente na dor neuropática periférica, na neuropatia periférica diabética dolorosa, e na dor neuropática central secundária a doenças desmielinizantes (esclerose múltipla)⁵. No entanto, a venlafaxina não se encontra recomendada no tratamento da nevralgia pós-herpética¹⁰. O seu mecanismo de ação analgésico envolve a inibição da recaptação da 5-HT e NA e, deste modo, potenciam o mecanismo inibitório descendente da modulação da dor. Em oposição aos ADT, os INRS têm um maior perfil de tolerabilidade associado. Os principais efeitos adversos envolvem sedação, cefaleias, tonturas e obstipação. A prescrição destes fármacos deverá envolver uma nova avaliação quatro a seis semanas depois. Na ausência de eficácia analgésica, deverá ser equacionada a titulação da dose, mudança de fármaco ou a adição de outro fármaco de uma classe farmacológica diferente.

ANTICONSULSIVANTES

Gabapentina, pregabalina

Os anticonvulsivantes gabapentina e pregabalina são um grupo farmacológico cujo mecanismo de ação envolve o bloqueio pré-sináptico da subunidade $\alpha_2\delta$ de canais de cálcio dependentes da voltagem, inibindo deste modo a libertação de neurotransmissores excitatórios. A sua eficácia analgésica no tratamento da dor

Tabela 1. Algoritmo de tratamento da dor neuropática periférica

Primeira linha				
Antidepressivos tricíclicos	Amitriptilina	DI: 10-25 mg/dia 25-100 mg (id)	Contraindicação em doentes com glaucoma, retenção urinária, neuropatia autonómica ou doença cardiovascular (risco aumento QT)	Reavaliação às 4-6 semanas de tratamento
Anticonvulsivantes	Gabapentina	DI:100-300 mg/dia 1200-3600 mg (bid ou tid)	Diminuição da dose nos idosos e insuficiência renal	
	Pregabalina	DI:25-150 mg/dia 300-600 mg (bid ou tid)		
	Carbamazepina	DI:100 mg/dia 200-400 mg (tid)	Nevralgia trigémio Monitorização Função hepática Indutor enzimático (interação com varfarina)	
Inibidores de recaptção 5-HT/NA	Duloxetina	DI: 30 mg/dia 60-120 mg (id)	Contraindicado nos doentes com glaucoma	
	Venlafaxina	DI: 37,5 mg/dia 150-225 mg (id)	Diminuição da dose na insuficiência renal	
Tratamento tópico	Emplastro lidocaína 5%	1-3 selos na área da dor até 12h	Nevralgia pós-herpética idoso	
Segunda linha de tratamento				
Combinação de terapêuticas de primeira linha				Reavaliação às 4-6 semanas de tratamento
Tratamento tópico	Emplastro lidocaína 5%	1-3 selos na área da dor até 12h	Nevralgia pós-herpética idoso	
	Capsaicina 8%		Dor neuropática periférica localizada	
Terceira linha				
Opioides	Tramadol	DI: 50 mg/dia 100-400 mg/dia	Ataxia, sedação, obstipação, hipotensão ortostática, convulsões (comedicação com IRSS, i-MAO)	Se resposta inadequada às estratégias anteriores
	Tapentadol	DI: 50 mg (bid) Dose máxima 500 mg/dia	Náuseas/vómitos, obstipação, tonturas, sonolência	
	Restantes opioides fortes (morfina, oxicodona)	Titulação individual	Náuseas/vómitos, obstipação, tonturas, sonolência, retenção urinária	
Técnicas invasivas no tratamento da dor	Bloqueios ecoguiados/ radiofrequência ablativa/ neuromodulação/ toxina botulínica	Unidades Multidisciplinares Dor		

NA: noradrenalina; IRSS: inibidores seletivos da recaptção serotonina; i-MAO: inibidores da mono-aminooxidase; DI: dose inicial; id: uma vez por dia; bid: duas vezes por dia; tid: três vezes por dia.

neuropática tem sido reportada em várias *guidelines*, nomeadamente no tratamento da neuropatia periférica diabética dolorosa e nevralgia pós-herpética. A pregabalina apresenta também eficácia analgésica na dor neuropática central⁷. Os principais efeitos adversos associados ao uso destes fármacos incluem sonolência, fadiga, tonturas e edema dos membros inferiores. A prescrição destes fármacos deverá incluir um período de monitorização de quatro a seis semanas, duas das quais sob a dose máxima tolerada para poder ser avaliada a sua eficácia analgésica. A não-tolerabilidade ou ausência de eficácia analgésica destes fármacos deverá envolver um ajuste da dose ou associação de outro fármaco de classe diferente⁵.

Carbamazepina/oxcarbamazepina

A carbamazepina é um anticonvulsivante cujo mecanismo de ação envolve o bloqueio dos canais de sódio dependentes da voltagem, com efeito de diminuição da excitabilidade neuronal e aumento da inibição mediada pelos recetores do ácido α -aminobutírico (GABA). Este fármaco tem evidência analgésica comprovada para o tratamento de primeira linha da nevralgia do trigémio. Os principais efeitos adversos associados envolvem sedação, tonturas, náuseas, diplopia, ataxia, elevação das enzimas hepática e hiponatremia. A carbamazepina pode também induzir efeitos graves, embora raros, tais como leucopenia, hepatotoxicidade, lúpus eritematoso sistémico e síndrome Stevens-Johnson. Assim, a titulação da dose analgésica deverá ser lenta e requer precauções especiais na população idosa. Os doentes sob terapêutica com carbamazepina deverão ter estudos analíticos regulares que permitam monitorizar o hemograma, o sódio e a função hepática.

A oxcarbamazepina é um cetoanálogo da carbamazepina que também poderá ser utilizada como tratamento de primeira linha da nevralgia do trigémio. A oxcarbamazepina não tem metabolismo de primeira passagem hepática e, como tal, apresenta um perfil de efeitos adversos

melhor e menos interações medicamentosas. Assim, esta poderá ser uma boa alternativa terapêutica para os doentes com má tolerabilidade à carbamazepina.

Existem outros fármacos como a lamotrigina e baclofeno, que poderão ser utilizados como segunda linha de tratamento da nevralgia do trigémio, mas com baixo nível de evidência associado. Como fármacos de terceira linha para o tratamento da nevralgia do trigémio, as *guidelines* preconizam a utilização da gabapentina, pregabalina, levetiracetam e topiramato¹¹.

TRATAMENTOS TÓPICOS (LIDOCAÍNA, CAPSAICINA)

Os tratamentos tópicos assumem particular relevância clínica no âmbito do tratamento da DNPL. Com efeito, atendendo aos efeitos adversos associados aos fármacos recomendados no tratamento da dor neuropática e às limitações inerentes à titulação de doses elevadas na população idosa, o recurso a opções farmacológicas com administração tópica, contribui para maximizar a eficácia analgésica e a adesão terapêutica.

Lidocaína

O emplastro de lidocaína a 5% (700 mg) é um estabilizador da membrana neuronal, cujo principal mecanismo de ação é o bloqueio não seletivo dos canais de sódio dependentes da voltagem, inibindo a propagação do estímulo nociceptivo e diminuindo a atividade espontânea ectópica das fibras A δ e C. Os efeitos sistémicos com este fármaco são mínimos. Os principais efeitos adversos são raros e locais (eritema). Vários estudos têm documentado a eficácia analgésica deste fármaco no tratamento da nevralgia pós-herpética com alodinia associada^{4,12,13}. Atendendo aos cuidados especiais que a população idosa exige e dada sua grande vulnerabilidade aos efeitos adversos dos fármacos, a Direção-Geral da Saúde (DGS) recomenda a utilização do emplastro de lidocaína 5% como

opção terapêutica de primeira linha nos idosos com DNPL e nevralgia pós-herpética¹⁴.

Capsaicina

O emplastro de capsaicina a 8% (179 mg) é um agonista dos recetores TRPV1 que se encontra nos nociceptores das terminações nervosas livres das fibras Aδ e C. O seu mecanismo de ação reside na desfuncionalização reversível destes recetores através do aumento de cálcio intracelular (influxo através dos recetores TRPV1 e libertação intracelular pelo retículo sarcoplasmático), ativação de proteases dependentes do cálcio e despolimerização microtubular com diminuição do transporte axonal associado^{15,16}. O emplastro de capsaicina está aprovado para o tratamento da DNPL em adultos com vários estudos a documentarem a sua eficácia analgésica. Os principais efeitos adversos associados são locais: eritema, dor e sensação de queimadura. O efeito terapêutico é expectável ter uma duração até 12 semanas, podendo ser então repetida a sua aplicação se clinicamente indicado¹⁷⁻¹⁹.

OPIOIDES

Os analgésicos opioides são agonistas dos recetores μ cujo mecanismo de ação analgésico consiste no bloqueio dos canais de cálcio dependentes da voltagem, inibição da produção de monofosfato cíclico de adenosina (AMPc) e aumento do efluxo de potássio, contribuindo deste modo para a diminuição da transmissão neuronal de estímulos nociceptivos. Na última década, vários estudos têm documentado os riscos inerentes à elevada prescrição e utilização a longo prazo dos analgésicos opioides, nomeadamente pelo risco de adição e morbidade associados²⁰. Assim, estes fármacos nunca devem ser equacionados como terapêutica de primeira linha no tratamento da dor neuropática. A sua prescrição deve ser ponderada quando outras estratégias terapêuticas (farmacológicas e não-farmacológicas) não tenham sido

eficazes no alívio da dor e nunca em regime de monoterapia. A dose prescrita deve ser a dose clinicamente eficaz mais baixa com avaliação da eficácia associada (intensidade e funcionalidade). O perfil de risco associado à utilização destes fármacos a longo prazo exige monitorização clínica regular destes doentes²¹. O tramadol é um analgésico opioide fraco com um mecanismo de ação dual: agonista μ e inibição de recaptção da serotonina e noradrenalina. Existem alguns estudos que documentam a eficácia do tramadol no tratamento da dor neuropática com evidência moderada. Os principais efeitos adversos associados à utilização de opioides são a obstipação, náuseas e/ou vômitos, sedação, retenção urinária e tonturas. Em situações de sobredosagem os opioides apresentam risco de depressão respiratória. Na utilização a longo prazo dos analgésicos opioides, é importante monitorizar o risco de desenvolvimento de tolerância, hiperalgesia-induzida por opioides, hipogonadismo, imunossupressão e risco de adição^{5,9,22}. A revisão sistemática e a meta-análise do grupo NeuPSIG preconizam a sua utilização como segunda linha de tratamento; no entanto, as normas da DGS defendem a sua utilização como terceira linha de tratamento e em regime de associação. O tapentadol é um agonista dos recetores μ com mecanismo de inibição da recaptção da noradrenalina associado. No entanto, a evidência para a sua utilização no tratamento da dor neuropática deve ser equacionado como terceira linha à semelhança de outros analgésicos opioides fortes (morfina, oxycodona)^{7,14}.

TOXINA BOTULÍNICA

A toxina botulínica é uma neurotoxina, cujo mecanismo de ação envolve a inibição local da libertação de acetilcolina na placa motora terminal e fusos musculares com consequente diminuição dose-dependente do tónus muscular infiltrado. O papel da toxina botulínica no tratamento da dor envolve a inibição da libertação de neurotransmissores como a substância P e *calcitonin*

gene-related peptide (CGRP) a nível das terminações nervosas periféricas, gânglios da raiz dorsal e medula espinal, inibindo assim os mecanismos associados à sensibilização periférica e central. Assim, a aplicação subcutânea de toxina botulínica tipo A (50-200 U) poderá ser aplicada em algumas situações de DNPL refratária a outras estratégias terapêuticas com efeito terapêutico até 12 semanas. As etiologias de DNPL com maior evidência da eficácia analgésica da aplicação deste fármaco são a dor neuropática pós-herpética, nevralgia do trigêmeo ou dor pós-cirúrgica/pós-traumática^{7,23}.

CANABINOIDES

O sistema endocanabinoide desempenha um papel importante na regulação de vários processos fisiológicos como: apetite, resposta ao *stress*, resposta imunitária, função endócrina, metabolismo e dor. A utilização da canábida medicinal assenta no seu papel inibitório como neurotransmissores retrógrados na fenda pré-sináptica através dos recetores CB1/CB2.

Vários estudos têm documentado o potencial papel analgésico dos canabinoides no tratamento da dor neuropática e em algumas *guidelines* são recomendados como terceira linha de tratamento²⁴. No entanto, os resultados de revisões sistemáticas neste âmbito têm sido inconclusivos. Assim, o resultado de ensaios clínicos de grande escala em curso e com tempo de seguimento adequado poderá vir a definir com maior robustez a evidência inerente ao papel destes fármacos no tratamento da dor neuropática²⁵.

OUTRAS ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS

As estratégias não-farmacológicas deverão ser sempre integradas no plano terapêutico de um doente com dor neuropática periférica, tais como reabilitação funcional, utilização de estimulação elétrica transcutânea (TENS), exercício físico ou intervenção psicoeducativa. Atendendo à dificuldade no tratamento da dor neuropática

e ao enorme impacto na qualidade de vida dos doentes, a avaliação e o tratamento de comorbilidades psicológicas (ansiedade, depressão) são indispensáveis âmbito do plano integrado terapêutico destes doentes.

Em situações de DPNL refratária, com ausência de resposta analgésica clinicamente significativa ou com efeitos adversos não-toleráveis associados, deverá ser equacionada a aplicação de técnicas invasivas no âmbito de Unidades Multidisciplinares de Dor, tais como bloqueios ecoguiados, radiofrequência ablativa ou estimulação elétrica medular.

CONCLUSÃO

O tratamento da dor neuropática é um desafio clínico. As recomendações baseadas na evidência do tratamento da DNPL apresentam uma série de opções terapêuticas que podem melhorar o prognóstico destes doentes. O diagnóstico precoce e o exame objetivo são cruciais para estabelecer um plano terapêutico adequado para os doentes com DNPL. Por outro lado, a avaliação dos fatores psicológicos e do impacto da dor na qualidade de vida e funcionalidade do doente deverão ser uma constante no âmbito da abordagem integrada e multidimensional da estratégia terapêutica selecionada.

BIBLIOGRAFIA

1. Bouhassira D, Lantéri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain*. 2008;136(3):380-7.
2. Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, Baron R, Dickenson AH, Yarnitsky D, et al. Neuropathic pain. *Nat Rev Dis Primers*. 2017; 3:17002.
3. Haanpää M, Attal N, Backonja M, Baron R, Bennett M, Bouhassira D, et al. NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. *Pain*. 2011;152(1):14-27.
4. Pickering G, Martin E, Tiberghien F, Delorme C, Mick G. Localized neuropathic pain: an expert consensus on local treatments. *Drug Des Devel Ther*. 2017;11:2709-18.
5. Bates D, Schultheis BC, Hanes MC, Jolly SM, Chakravarthy KV, Deer TR, et al. A Comprehensive Algorithm for Management of Neuropathic Pain. *Pain Med*. 2019;20(Suppl 1):S2-S12.
6. Bouhassira D. Neuropathic pain: Definition, assessment and epidemiology. *Rev Neurol (Paris)*. 2019;175(1-2):16-25.
7. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015;14(2):162-73.

8. Moulin D, Boulanger A, Clark AJ, Clarke H, Dao T, Finley GA, et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain: revised consensus statement from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manag.* 2014;19(6):328-35.
9. Attal N. Pharmacological treatments of neuropathic pain: The latest recommendations. *Rev Neurol (Paris).* 2019;175(1-2):46-50.
10. Dworkin RH, O'Connor AB, Audette J, Baron R, Gourlay GK, Haanpää ML, et al. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. *Mayo Clin Proc.* 2010;85(3 Suppl):S3-14.
11. Al-Quliti KW. Update on neuropathic pain treatment for trigeminal neuralgia. The pharmacological and surgical options. *Neurosciences (Riyadh).* 2015;20(2):107-14.
12. Breivik H. The life long burden of suffering from postherpetic neuralgia is reduced by adult vaccination and by topical antihyperalgesic treatment with lidocaine and capsaicin. *Scand J Pain.* 2012;3(4):218-9.
13. Derry S, Wiffen PJ, Moore RA, Quinlan J, et al. Topical lidocaine for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014(7):CD010958.
14. Direção-Geral da Saúde. Tratamento Farmacológico da Dor Neuropática no Adulto e Idoso. Circular Normativa nº 043/2011 de 23/12/2011 atualizada a 13/07/2017.
15. Anand P, Bley K. Topical capsaicin for pain management: therapeutic potential and mechanisms of action of the new high-concentration capsaicin 8% patch. *Br J Anaesth.* 2011;107(4):490-502.
16. Blair HA. Capsaicin 8% Dermal Patch: A Review in Peripheral Neuropathic Pain. *Drugs.* 2018;78(14):1489-500.
17. Anand P, Elsafa E, Privitera R, Naidoo K, Yiangou Y, Donatien P, et al. Rational treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy with capsaicin 8% patch: from pain relief towards disease modification. *J Pain Res.* 2019;12:2039-52.
18. Privitera R, Birch R, Sinisi M, Mihaylov IR, Leech R, Anand P. Capsaicin 8% patch treatment for amputation stump and phantom limb pain: a clinical and functional MRI study. *J Pain Res.* 2017;10:1623-34.
19. Derry S, Sven-Rice A, Cole P, Tan T, Moore RA. Topical capsaicin (high concentration) for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;1:CD007393.
20. van Amsterdam J, van den Brink W. The Misuse of Prescription Opioids: A Threat for Europe? *Curr Drug Abuse Rev.* 2015;8(1):3-14.
21. O'Brien T, Christup LL, Drewes AM, Fallon MT, Kress HG, McQuay HJ, et al. European Pain Federation position paper on appropriate opioid use in chronic pain management. *Eur J Pain.* 2017;21(1):3-19.
22. Rivat C, Ballantyne J. The dark side of opioids in pain management: basic science explains clinical observation. *Pain Rep.* 2016;1(2): e570.
23. Oh HM, Chung ME. Botulinum Toxin for Neuropathic Pain: A Review of the Literature. *Toxins (Basel).* 2015;7(8):3127-54.
24. Mu A, Weinberg E, Moulin DE, Clarke H. Pharmacologic management of chronic neuropathic pain: Review of the Canadian Pain Society consensus statement. *Can Fam Physician.* 2017;63(11):844-52.
25. Häuser W, Finn DP, Kalso E, Krcevski-Skvarc N, Kress HG, Morlion B, et al. European Pain Federation (EFIC) position paper on appropriate use of cannabis-based medicines and medical cannabis for chronic pain management. *Eur J Pain.* 2018;22(9):1547-64.

Terapêuticas tópicas no tratamento da dor neuropática periférica localizada

As terapêuticas tópicas têm adquirido particular relevância no tratamento da dor crônica, verificando-se a sua crescente utilização. São recomendadas como terapêutica de primeira linha em situações específicas, pelo seu efeito localizado no tecido-alvo associado à baixa concentração sérica, determinando menos eventos adversos e interações medicamentosas¹.

A dor neuropática periférica localizada (DNPL) definida como «um tipo de dor neuropática caracterizada por área(s) consistente(s) e circunscrita(s) de dor máxima, associada a sinais sensoriais negativos ou positivos e/ou sintomas espontâneos característicos da dor neuropática»², é uma das situações onde a terapêutica tópica assume particular relevância.

A hiperexcitabilidade periférica característica da DNPL resulta do aparecimento de focos ectópicos geradores de impulsos nervosos, em resposta ao aumento da expressão de canais de sódio dependentes da voltagem e da ativação de recetores da família TRPV, localizados nas membranas das células nervosas³. Estes dois tipos de recetores são alvos terapêuticos nas administrações tópicas de fármacos para tratamento de DNPL.

A DNPL tem diferentes etiologias como, por exemplo, a nevralgia pós-herpética (NPH), a neuropatia associada ao VIH, a neuropatia periférica diabética dolorosa (NPDD), a dor

pós-cirúrgica⁴ e neuropatia induzida pela quimioterapia⁵.

São quadros álgicos de difícil controlo para os quais existem várias recomendações e algoritmos terapêuticos, com diferentes classes de fármacos. Tendo em conta os benefícios da terapêutica tópica, particularmente no doente idoso e polimedicado, foi sugerido um novo algoritmo de tratamento da DNPL com emplastos de lidocaína e de capsaicina como primeira linha terapêutica⁶. Do ponto de vista prático, os agentes tópicos são aplicados diretamente sobre a área da dor, sem necessidade de titulação de dose, funcionando como uma barreira física, diminuindo a alodinia⁶.

Recentemente, a *European Federation of Neurological Societies* atualizou as suas recomendações, considerando um algoritmo para tratamento da DNPL, propondo como primeira linha terapêutica os emplastos de lidocaína a 5% e, como segunda linha, a capsaicina a 8%⁷.

Os estudos publicados demonstram uma boa relação risco/benefício, tolerância e eficácia mantida no tratamento prolongado. Ambos os fármacos apresentam risco reduzido de eventos adversos, frequentemente associados ao tratamento sistémico da dor neuropática. Os tratamentos tópicos podem ser utilizados em combinação com outros medicamentos e analgésicos com interações medicamentosas limitadas³.

LIDOCAÍNA

A lidocaína é um anestésico local do grupo amida, que bloqueia de forma não-seletiva os canais de sódio dependentes da voltagem nos aferentes sensoriais, fibras A δ e fibras C, causando uma redução da atividade ectópica e inibição da propagação do sinal. Foram propostos mecanismos de ação adicionais, tais como ação anti-inflamatória e ativação dos termorreceptores (TRPV1 e TRPA1), que podem contribuir para o efeito analgésico tópico da lidocaína⁸. A sua utilização prolongada reduz a densidade das fibras nervosas na epiderme⁸.

O emplastro de lidocaína a 5% está aprovado pela *European Medicines Agency* (EMA) e pela *Food and Drug Administration* (FDA) para o alívio sintomático da dor neuropática associada a infecção prévia por herpes zoster. Cada emplastro, com uma área de 10 x 14 cm, contém 700 mg de lidocaína (5%). Pode ser aplicado um número máximo de três emplastos, durante 12 horas num período de 24 horas, na pele seca e íntegra, após resolução das lesões cutâneas. A efetividade analgésica do tratamento deve ser avaliada a cada duas a quatro semanas.

Os efeitos sistêmicos da administração tópica de lidocaína são raros e dependem da área coberta e do tempo de aplicação do emplastro³. Cerca de 3% da dose máxima recomendada tem absorção sistémica. A lidocaína é metabolizada a nível hepático, dando origem a metabolitos inativos excretados a nível renal, não sendo conhecido metabolismo a nível cutâneo³.

Nos casos de insuficiência hepática e renal grave é necessário efetuar ajuste de dose. Tais precauções não são necessárias em doentes com insuficiência hepática e renal ligeira ou moderada³. Deve ser considerado o potencial efeito aditivo quando administrados simultaneamente outros anestésicos locais ou antiarrítmicos de classe I (por exemplo, mexiletina e tocainida)³.

Os eventos adversos mais frequentes são as reações cutâneas, tais como ardor, prurido, eritema, erupção cutânea e edema, estando limitados

à área de aplicação. São geralmente transitórios, com resolução espontânea ao fim de alguns minutos a horas, após a remoção do emplastro³.

Numerosos estudos suportam a utilização de emplastos de lidocaína a 5% na DNPL com bons resultados em termos de eficácia, segurança e tolerabilidade⁹.

Um estudo que avaliou a eficácia da lidocaína tópica a 5% vs. pregabalina na NPH e na NPDD, revelou maior eficácia da lidocaína tópica nos doentes com NPH e eficácia semelhante na NPDD. Observou-se um perfil de eficácia/segurança favorável à lidocaína nas duas situações clínicas, suportando a sua utilização como primeira linha terapêutica no tratamento da dor neuropática localizada¹⁰.

A aplicação do emplastro de lidocaína a 5% proporcionou redução de 66% da área dolorosa ao fim de três meses em doentes com NPH⁵, e alívio sustentado da dor na utilização prolongada (três a cinco anos) em diferentes causas de dor neuropática¹¹.

Atualmente, o emplastro de lidocaína 5% é recomendado como terapêutica de primeira linha na NPH com áreas limitadas, particularmente em doentes idosos, pelo seu perfil de segurança¹².

A Direção-Geral da Saúde (DGS) recomenda a utilização do emplastro de lidocaína 5% como opção terapêutica de primeira linha nos idosos com DNPL.

Não existem estudos que suportem a utilização de lidocaína 5% em grávidas e lactantes¹³.

Para além da diminuição da intensidade da dor, vários estudos referem melhoria da qualidade de vida, do humor e satisfação do doente¹⁴.

Até à data, de acordo com os estudos publicados, a evidência que suporta a utilização de lidocaína tópica na dor neuropática periférica não é robusta, mas o seu excelente perfil de segurança determina a sua recomendação⁷.

CAPSAICINA

A capsaicina é um agonista seletivo do recetor TRPV1, que se encontra nas terminações nervosas livres das fibras C e A δ . O seu efeito resulta

da desfuncionalização reversível destes recetores através do aumento de cálcio intracelular (influxo através dos recetores TRPV1 e libertação intracelular pelo retículo sarcoplasmático), ativação de proteases dependentes do cálcio e despolimerização microtubular com diminuição do transporte axonal associado¹⁵. A ativação dos TRPV1 pela capsaicina causa dor, sensação de calor, eritema, prurido e maior sensibilidade aos estímulos¹⁵. Após exposição à capsaicina, de forma repetida em baixas concentrações ou isoladamente em altas concentrações, os nociceptores cutâneos, devido à desfuncionalização e degeneração reversíveis das suas terminações livres, entram num período refratário, proporcionando alívio da dor por períodos prolongados¹⁵.

Estão disponíveis várias formulações com baixa concentração de capsaicina (geralmente entre 0,025-0,1%) em loções, cremes ou adesivos cutâneos para tratamento da dor neuropática periférica (DNP) e dor musculoesquelética¹⁵. A sua eficácia depende de várias aplicações diárias (três a quatro) durante pelo menos quatro a seis semanas. As reações locais resultantes da sua aplicação repetida, muitas vezes não são toleradas, diminuindo a adesão ao tratamento¹⁵.

O emplastro de alta concentração de capsaicina (8%) permite a desfuncionalização rápida dos nociceptores cutâneos, evitando a necessidade de aplicação repetida, aumentando a tolerabilidade e a adesão ao tratamento¹⁶.

A eficácia e a segurança do emplastro de capsaicina 8% no tratamento da NPH¹⁷ e neuropatia do VIH¹⁸ estão estabelecidas, tendo sido aprovada na Europa a sua utilização no tratamento da DNP em adultos não-diabéticos (QutenzaTM, 2014), em aplicação única¹⁷⁻¹⁹ ou repetida²⁰. Recentemente foi comprovada a sua eficácia analgésica nos doentes com NPDD^{19,20}, bem como o seu potencial papel modificador da doença⁵. No entanto, estudos com tempos de seguimento mais prolongados poderão trazer maior evidência sobre o potencial papel da capsaicina no tratamento e prognóstico dos doentes com dor neuropática¹⁶.

Cada emplastro de 280 cm² contém 179 mg de capsaicina (640 g de capsaicina/cm²). Dependendo da localização da dor, aplica-se na pele durante 30 ou 60 minutos. Podem ser aplicados até quatro emplastos de uma só vez e o tratamento pode ser repetido a cada três meses.

A capsaicina é um composto lipofílico que penetra facilmente na epiderme, com um ótimo perfil de segurança, pela sua baixa absorção sistémica e curta semivida de eliminação. A absorção sistémica depende da duração, do local e da área de aplicação³. Sessenta minutos após a aplicação do emplastro de capsaicina a 8%, as concentrações séricas são muito baixas²¹. A biodisponibilidade é muito menor quando o tratamento é aplicado nos pés em doentes com neuropatia associada ao VIH ou NPDD, do que no tronco em doentes com NPH²¹.

A capsaicina é metabolizada a nível hepático por várias isoenzimas do citocromo P450 e os seus metabolitos são eliminados a nível renal. Não é necessário ajustar a dose em doentes com insuficiência renal ou hepática²¹.

A maioria dos ensaios clínicos efetuados avaliaram a utilização da capsaicina com diferentes concentrações no tratamento da NPH ou DNP, concluindo que a capsaicina a 8% resultou num alívio moderado da dor em doentes com NPH, DNP e neuropatia por VIH quando comparada com concentrações mais baixas¹⁶.

O alívio da dor resultante de uma aplicação única é duradouro, perdurando até 12 semanas¹⁶. Os tratamentos podem ser repetidos em caso de persistência ou reaparecimento da dor⁹.

Os principais efeitos adversos são reações cutâneas locais e transitórias, tais como dor, sensação de queimadura e eritema³.

No estudo ELEVATE, em que foi avaliada a eficácia analgésica do emplastro de capsaicina a 8% comparativamente à pregabalina na DNP, durante oito semanas, revelou que a capsaicina é tão eficaz como a pregabalina no alívio da dor, com um efeito mais rápido, menos eventos adversos e maior satisfação com o tratamento²².

A segurança e a eficácia do emplastro em idade pediátrica não foram estabelecidas e não

existem dados disponíveis que suportem a sua utilização nesta população³.

Na prática clínica, verifica-se que a capsaicina proporciona a diminuição rápida e sustentada da dor em doentes com dor neuropática periférica de diversas etiologias, e reduz significativamente a prescrição de medicamentos analgésicos concomitantes.

OUTRAS TERAPÊUTICAS TÓPICAS

A cetamina é um derivado da fenciclidina, que atua predominantemente como antagonista dos receptores do glutamato, N-metil-D-aspartato (NMDA).

Os vários estudos efetuados demonstram resultados contraditórios, não sendo possível estabelecer a efetividade da cetamina tópica no tratamento da DNPL²³.

A amitriptilina é um antidepressivo tricíclico, que inibe a recaptção de serotonina e noradrenalina e bloqueia os canais de sódio dependentes da voltagem, num mecanismo semelhante aos anestésicos locais.

Os estudos publicados não demonstraram benefício significativo na utilização da amitriptilina tópica, em concentrações de 1 a 5%, em monoterapia ou associada à cetamina tópica no tratamento da DNPL²⁴.

A gabapentina é um anticonvulsivante, que atua nas subunidades $\alpha 2\text{-}\delta$ dos canais de cálcio dependentes da voltagem, aprovado para o tratamento da NPH.

Em estudos pré-clínicos com modelos laboratoriais de dor neuropática, foi demonstrado que a gabapentina tópica pode ter algum efeito na alodinia e hiperalgesia²⁵, sendo necessários mais estudos para corroborar estes resultados.

A clonidina é um agonista dos receptores α -adrenérgicos pré-sinápticos, eficaz no tratamento da dor aguda e da dor crónica²⁶. Os eventos adversos associados ao seu uso sistémico limitam a sua utilização. Por ser lipofílica e possuir uma semivida de 8 horas, a clonidina penetra facilmente na pele, necessitando de ser aplicada três vezes por dia²⁷.

Dois estudos, num total de 344 participantes, avaliaram a eficácia da clonidina tópica no tratamento da DNPL, durante oito semanas e 12 semanas, tendo-se verificado algum benefício na DPDD²⁷.

A clonidina tópica pode ser útil em situações para as quais não estão disponíveis melhores opções terapêuticas, por falta de eficácia ou por eventos adversos. São necessários mais ensaios clínicos para avaliar a sua eficácia noutras situações de dor neuropática²⁸.

CONCLUSÃO

A utilização de agentes tópicos como terapêutica de primeira linha na DNPL pode ser particularmente benéfica nos doentes em que a segurança e a tolerabilidade da terapia oral são uma preocupação.

Os emplastos de lidocaína 5% e de capsaicina 8% demonstraram ser eficazes no alívio da dor, sem os eventos adversos sistémicos associados às terapias orais. Os dados sobre a utilização tópica de gabapentina, clonidina, cetamina e amitriptilina são limitados.

São necessários ensaios clínicos de maior dimensão e elevada qualidade metodológica, para proporcionar maior evidência dos tratamentos tópicos no tratamento da DNPL quer como analgésicos de primeira linha quer como potenciais agentes modificadores da doença.

BIBLIOGRAFIA

1. Flores MP, de Castro APCR, Nascimento J dos S. Topical analgesics. *Rev Bras Anesthesiol*. 2012;62(2):244-52.
2. Mick G, Baron R, Finnerup NB, Hans G, Kern K-U, Brett B, et al. What is localized neuropathic pain? A first proposal to characterize and define a widely used term. *Pain Management*. 2012;2(1):71-7.
3. Pickering G, Martin E, Tiberghien F, Delorme C, Mick G. Localized neuropathic pain: an expert consensus on local treatments. *Drug Design, Development and Therapy*. 2017;11:2709-18.
4. Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, Baron R, Dickenson AH, Yarnitsky D, et al. Neuropathic pain. *Nature Reviews Disease Primers*. 2017;3(1):17002.
5. Anand P, Elsafta E, Privitera R, Naidoo K, Yiangou Y, Donatien P, et al. Rational treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy with capsaicin 8% patch: from pain relief towards disease modification. *J Pain Res*. 2019;12:2039-52.
6. Allegri M, Baron R, Hans G, Correa-Illanes G, Mayoraj Rojals V, Mick G, et al. A pharmacological treatment algorithm for localized neuropathic pain. *Current Medical Research and Opinion*. 2016; 32(2):377-84.

- Moisset X, Bouhassira D, Avez Couturier J, Alchaar H, Conradi S, Delmotte MH, et al. Pharmacological and non-pharmacological treatments for neuropathic pain: Systematic review and French recommendations. *Revue Neurologique*. 2020;176(5):325-52.
- Derry S, Wiffen PJ, Kalso EA, Bell RF, Aldington D, Phillips T, et al. Topical analgesics for acute and chronic pain in adults - an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017;2017(5):CD008609.
- Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Neurology*. 2015;14(2):162-73.
- Baron R, Mayoral V, Leijon G, Binder A, Steigerwald I, Serpell M. 5% lidocaine medicated plaster versus pregabalin in post herpetic neuralgia and diabetic polyneuropathy: an open-label, non-inferiority two-stage RCT study. *Current Medical Research and Opinion*. 2009;25(7):1663-76.
- Navez ML, Monella C, Bösl I, Sommer D, Delorme C. 5% Lidocaine Medicated Plaster for the Treatment of Postherpetic Neuralgia: A Review of the Clinical Safety and Tolerability. *Pain and Therapy*. 2015;4(1):1-15.
- Knezevic NN, Tverdohle T, Nikibin F, Knezevic I, Candido KD. Management of chronic neuropathic pain with single and compounded topical analgesics. *Pain Management*. 2017;7(6):537-58.
- Versatis 5% medicated plaster summary of product characteristics (SPC)d(eMC) 2015. Disponível em: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/19291>
- Pickering G, Lucchini C. Topical Treatment of Localized Neuropathic Pain in the Elderly. *Drugs & Aging*. 2020;37(2):83-9.
- Anand P, Bley K. Topical capsaicin for pain management: therapeutic potential and mechanisms of action of the new high-concentration capsaicin 8% patch. *British Journal of Anaesthesia*. 2011;107(4):490-502.
- Derry S, Rice AS, Cole P, Tan T, Moore RA. Topical capsaicin [high concentration] for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017;(2):CD007393.
- Backonja M, Wallace MS, Blonsky ER, Cutler BJ, Malan P, Rauck R, et al. NGX-4010, a high-concentration capsaicin patch, for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomised, double-blind study. *The Lancet Neurology*. 2008;7(12):1106-12.
- Simpson DM, Brown S, Tobias J, NGX-4010 C107 Study Group. Controlled trial of high-concentration capsaicin patch for treatment of painful HIV neuropathy. *Neurology*. 2008;70(24):2305-13.
- Simpson DM, Robinson-Papp J, Van J, Stoker M, Jacobs H, Snijder RJ, et al. Capsaicin 8% Patch in Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *The Journal of Pain*. 2017;18(1):42-53.
- Vinik AI, Perrot S, Vinik EJ, Pazdera L, Jacobs H, Stoker M, et al. Capsaicin 8% patch repeat treatment plus standard of care (SOC) versus SOC alone in painful diabetic peripheral neuropathy: a randomised, 52-week, open-label, safety study. *BMC Neurology*. 2016;16(1):251.
- Babbar S, Marier JF, Mouksassi M-S, Beliveau M, Vanhove GF, Chanda S, et al. Pharmacokinetic Analysis of Capsaicin After Topical Administration of a High-Concentration Capsaicin Patch to Patients With Peripheral Neuropathic Pain. *Therapeutic Drug Monitoring*. 2009;31(4):502-10.
- Haanpää M, Cruccu G, Nurmikko TJ, McBride WT, Docu Axelrad A, Bosilkov A, et al. Capsaicin 8% patch versus oral pregabalin in patients with peripheral neuropathic pain. *European Journal of Pain*. 2016;20(2):316-28.
- Maloney J, Pew S, Wie C, Gupta R, Freeman J, Strand N. Comprehensive Review of Topical Analgesics for Chronic Pain. *Current Pain and Headache Reports*. 2021;25(2):7.
- Sommer C, Cruccu G. Topical Treatment of Peripheral Neuropathic Pain: Applying the Evidence. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2017;53(3):614-29.
- Shahid M, Subhan F, Ahmad N, Ali G, Akbar S, Fawad K, et al. Topical gabapentin gel alleviates allodynia and hyperalgesia in the chronic sciatic nerve constriction injury neuropathic pain model. *European Journal of Pain*. 2017;21(4):668-80.
- Neil M. Clonidine: Clinical Pharmacology and Therapeutic Use in Pain Management. *Current Clinical Pharmacology*. 2011;6(4):280-7.
- Wrzosek A, Woron J, Dobrogowski J, Jakowicka-Wordliczek J, Wordliczek J. Topical clonidine for neuropathic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015;8(9):CD010967.
- Wrzosek A, Woron J, Dobrogowski J, Wordliczek J. Topical clonidine for neuropathic pain. In Wrzosek A [ed.]. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. 2014.

Dor neuropática periférica localizada – reconhecer a capsaicina 8% no seu tratamento

INTRODUÇÃO

A dor neuropática periférica (DNP) apresenta prevalências que oscilam, de acordo com os vários estudos publicados, entre um mínimo de 3%¹, mas também 6,9%², 8%³, 9%⁴, 9,3%⁵, até um máximo de 9,8%⁶. A *International Association for the Study of Pain* (IASP), no *Global Year Against Neuropathic Pain – 2014-2015*, estabelece que, aplicando à população em geral testes de raspeio validados para dor neuropática, 7 a 8% da população apresentam dor de características neuropáticas, pelo que esta prevalência é consensualmente aceite. Salienta-se, no entanto, a existência de uma subentidade da DNP denominada dor neuropática periférica localizada (DNPL) que, afetando cerca de 60% dos doentes com DNP⁷, constitui a sua expressão mais frequente.

Baseado na pesquisa e na análise de literatura científica mais relevante para DNPL, um consenso de peritos definiu-a como «um tipo de DNP caracterizada por áreas consistentes e circunscritas de dor máxima, associadas a sinais negativos ou positivos e/ou sintomas espontâneos característicos de DNP»^{8,9}.

A localização da DNPL pode restringir-se a áreas relativamente circunscritas e facilmente identificáveis (por exemplo, áreas de dermatomas na nevralgia pós-herpética ou limitada a territórios de cicatrizes cirúrgicas), ou áreas mais difíceis de estabelecer, quer quando se distribui

distalmente ou quando progride de acordo com a evolução natural da doença (por exemplo, polineuropatia diabética¹⁰ ou polineuropatia induzida por quimioterapia¹¹).

TRATAMENTO DA DOR NEUROPÁTICA PERIFÉRICA

Guidelines internacionais recentemente publicadas sobre o tratamento de DNP (localizada ou não) mantêm as recomendações de terapêutica sistémica como primeira linha – antidepressivos e/ou anticonvulsivantes, eventualmente associados em segunda e/ou terceira linha a opioides¹²⁻¹⁵. No entanto, estes fármacos apresentam uma eficácia limitada, permitindo alívio significativo em apenas 40% dos doentes, e estão condicionados em uso prolongado pelos seus efeitos secundários¹⁶. Adicionalmente, a necessidade da sua lenta titulação, tornando o processo moroso, justifica o abandono precoce da terapêutica e constitui um fator importante de baixa adesão e insucesso terapêutico. Facilmente se deduz que a terapêutica sistémica constitui um desafio no tratamento da DNP.

Embora a literatura ainda não estabeleça claramente a «localização» e as «caraterísticas» para os quais são clinicamente recomendados, os tratamentos tópicos com lidocaína 5% e capsaicina 8% têm sido usados desde há vários anos no tratamento DNPL.

Uma definição concreta de DNPL permitirá, a par da sua melhor caracterização⁸, definir a sua localização como uma das características fundamentais na seleção dos tratamentos tópicos de primeira linha¹⁷.

A capsaicina 8% e a lidocaína 5%, como opções de tratamento para DNPL, diferem na sua aplicabilidade:

- A lidocaína 5% exige adequada adesão do doente ou seu cuidador, sendo necessária a sua aplicação diária e por períodos prolongados;
- A capsaicina 8% exige a aplicação por profissional de saúde habilitado, é independente da adesão do doente e poderá requerer reaplicações com periodicidade trimestral.

TRATAMENTO TÓPICO DA DOR NEUROPÁTICA PERIFÉRICA LOCALIZADA

Os fenómenos de sensibilização central que se desenvolvem nas fases iniciais da DNPL explicam a evolução quer para a cronificação quer para a refratoriedade ao seu tratamento. Tal justifica a necessidade do rápido reconhecimento desta entidade e da instituição precoce de tratamento. Caracteristicamente, a evolução da DNPL associa-se também a maior prevalência de comorbilidades (ansiedade, depressão e perturbações do sono), maior impacto na deterioração funcional e agravamento da qualidade de vida, traduzindo-se por maiores consumos medicamentosos (polimedicção) e de recursos de saúde.

O tratamento da DNPL, não apresentando uma abordagem terapêutica específica, encontra-se tradicionalmente englobada nos mesmos princípios gerais e de especificidade da DNP.

Sendo a localização da dor reconhecida como uma das características fundamentais na caracterização da DNPL, facilmente se compreende ser este fator o racional para a abordagem da primeira linha no seu tratamento. A opção por terapêuticas tópicos terá como objetivo melhorar

a eficácia terapêutica, minimizar a expressão de eventos adversos e promover a adesão do doente.

Assim, as indicações para o tratamento tópico de DNPL devem seguir todo o espectro das distintas entidades clínicas de DNPL e não estarem restringidas a etiologias ou locais específicos².

Numa terapêutica individualizada e dirigida à otimização dos sintomas e da redução da intensidade da dor neuropática, a complementaridade de terapêuticas tópicas e terapêuticas sistémicas deverá ser sempre equacionada. Esta complementaridade atuará sinergicamente, permitindo resultados mais favoráveis com menores doses de fármacos sistémicos, obviando efeitos secundários e aumentando a adesão do doente à terapêutica.

CAPSAICINA 8%

O adesivo tópico de capsaicina 8%, inicialmente designado NGX-4010, foi aprovado em 2009 pela *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento da DNP associada a nevralgia pós-herpética (NPH) e pela European Medicines Agency (EMA) para a utilização na DNP^{18,19}.

Tolerabilidade, segurança e toxicidade

Devido à baixa absorção sistémica e à sua vida média de eliminação após aplicação, o seu perfil de segurança é excelente. Não são necessários ajustes de dose em doentes com insuficiência renal ou hepática²⁰. Devido à sua baixa concentração plasmática, é improvável que altere o metabolismo de terapêutica concomitante, por inibição ou indução da enzima CYP²⁰. Não há efeitos sistémicos aditivos da aplicação tópica do adesivo de capsaicina 8% em doentes sob terapêutica oral para NPH²¹. O principal evento adverso da sua aplicação é transitório, limitado a 24 a 48 horas, e constituído pelas reações cutâneas localizadas no

local de aplicação, tais como queimadura, ardor e eritema.

Vantagens da terapêutica local

Como tratamento tópico, o seu efeito terapêutico está limitado à área afetada e é isento de efeitos secundários^{22,23}, sendo esta vantagem particularmente expressiva em doentes vulneráveis a efeitos sistêmicos adversos induzidos por alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas relacionadas com a idade²⁴, e em doentes com comorbilidades e polimedicados^{16,25}, obviando o risco potencial de interações medicamentosas²⁶⁻²⁸. Em doentes polimedicados apresentam como vantagem adicional poderem ser usados em combinação com outros fármacos e analgésicos, minimizando as interações medicamentosas².

Uma recente revisão de vários estudos, conclui que terapêuticas tópicas com lidocaína 5% ou capsaicina 8% são eficazes em doentes idosos polimedicados. Nesta população vulnerável, o tratamento tópico é uma alternativa a considerar no alívio a dor neuropática e na manutenção da integridade cognitiva¹⁶.

Outra vantagem da administração tópica é a possibilidade da combinação com outros fármacos sistêmicos, com dosagens inferiores às utilizadas em monoterapia, de forma a obter um efeito aditivo ou sinérgico sem os efeitos secundários de interações sistêmicas²⁹.

No documento de consenso, Pickering, et al.³⁰ consideram a aplicação tópica de lidocaína 5% e capsaicina 8% como primeira linha no tratamento da DNPL, especialmente em pacientes idosos, com comorbilidades e polimedicados.

Embora a diferença de percepção da dor em ambos sexos seja bem conhecida³¹, a eficácia relacionada com o sexo nas terapêuticas tópicas é ainda desconhecida na literatura.

CONCLUSÃO

Algumas *guidelines* mantêm ainda fracas recomendações para o uso de capsaicina 8%

como primeira linha em patologias específicas de DNPL, enquanto outras referem a sua inclusão em primeira linha em DNPL independentemente da sua etiologia.

As indicações para o tratamento da DNPL devem incluir todas as etiologias e não serem restritas a determinadas patologias ou locais de dor.

A maior vantagem destas terapêuticas tópicas é que reduzem o risco de eventos adversos, tais como disfunção cognitiva, confusão, sonolência, sedação e obstipação, que frequentemente limitam a qualidade de vida no tratamento da DNP. Podem igualmente ser associadas a outros fármacos e analgésicos, sem que potenciem interações medicamentosas.

Apesar da literatura disponível sugerir que estes fármacos apresentam um excelente risco/benefício, são seguros, bem tolerados e apresentam enorme eficácia em terapêutica de longa duração, os trabalhos publicados são heterogêneos, havendo necessidade de mais estudos para ambos fármacos³¹⁻³³.

CONSIDERAÇÕES SOBRE A APLICAÇÃO DE CAPSAICINA 8%

Cada adesivo de 280 cm² (14 x 20 cm) contém 179 mg de capsaicina ou 640 µg por cm², podendo ser cortado para se adequar ao tamanho da área a ser tratada. Essa apresentação é exclusiva para uso hospitalar, sendo possível aplicar no máximo quatro adesivos na área dolorosa, em dose única durante 30 a 60 minutos. Não deve ser utilizado na face, couro cabeludo ou mucosas e a pele deverá estar sem lesão aparente.

Devido ao intenso ardor que a capsaicina 8% produz, é recomendado o pré-tratamento com lidocaína a 4% – 1 a 2 cm para além da área predefinida, 60 minutos antes da sua colocação^{34,35,37}. Esta recomendação tem vindo a ser questionada, sendo facultativa e determinada pela experiência do profissional. Em unidades com elevada experiência na utilização de capsaicina 8%, privilegia-se a colocação de gelo

imediatamente após a sua aplicação e durante toda a duração do tratamento.

ANEXO

O anexado estabelecido é da inteira responsabilidade da autora e advém da sua experiência hospitalar de tratamento com capsaicina 8% em Unidade de Dor Crônica.

INDICAÇÕES PARA CAPSAICINA 8% NO TRATAMENTO DE PRIMEIRA LINHA DA DOR NEUROPÁTICA PERIFÉRICA LOCALIZADA

Todos os doentes que apresentem dor neuropática periférica localizada

- 1) A localização da dor, independentemente da etiologia de DNP será critério de referência;
- 2) Doentes com mais de 18 anos (de acordo com o perfil de maturidade, os 16 anos poderão ser considerados);
- 3) Doentes com capacidade cognitiva para entender o quadro de DNPL e os objetivos do tratamento com capsaicina 8%;
- 4) Doentes com envolvimento ativo no seu processo terapêutico, implicando adesão a agendamentos de reavaliação terapêutica e reaplicação de tratamentos.
- 5) Doentes recetivos a redução ou suspensão de terapêutica analgésica pré-existente, bem como a introdução de terapêutica sistêmica considerada adjuvante para o tratamento da DNPL ou da patologia de base;
- 6) Todas as etiologias de DNPL, privilegiando rápido acesso (menos de um mês) nas patologias de NPH, polineuropatia induzida por quimioterapia, dor neuropática pós-cirúrgica, polineuropatia diabética dolorosa;

- 7) Priorizar no acesso ao tratamento os quadros de DNPL recentes (três a seis meses de evolução);
- 8) Considerar todas as áreas corporais, excetuando áreas junto a mucosas, no couro cabeludo ou face na proximidade de olhos, nariz e boca. Doentes com aplicação em áreas faciais deverão ter mucosas protegidas e penso oclusivo bem adaptado sobre o adesivo de capsaicina 8%;
- 9) Considerar áreas corporais até ou ligeiramente superiores a quatro adesivos. Caso ultrapassem significativamente os quatro adesivos, poderá ser considerado o tratamento na restante área, um mês após o primeiro tratamento;
- 10) Previamente ao tratamento, os doentes deverão apresentar tensão arterial controlada assim como a ansiedade controlada;
- 11) Deverá ser obtido e registado, o consentimento esclarecido do doente.

Objetivos do tratamento com capsaicina 8%

- a) Reduzir a intensidade da dor neuropática em, pelo menos, 30%;
- b) Reduzir sinais e sintomas (positivos e negativos) de DNPL;
- c) Reduzir área de DNPL;
- d) Diminuir a expressão de comorbidades associadas – ansiedade, depressão e perturbações do sono;
- e) Melhorar a qualidade de vida e melhorar a funcionalidade.

Plano terapêutico

- 1) Avaliação clínica:
 - Necessidade de confirmação de DNPL;
 - Necessidade de estabelecer etiologia de DNPL e eventual referência para otimização de patologia de base;
 - Realização, na primeira avaliação e em todas as reavaliações subsequentes, de exame objetivo (testes de cabeceira), escala

- de intensidade de dor (EN) e escalas de DN (por exemplo: DN4);
- Realização sistemática de DN4 na avaliação inicial e nas reavaliações subsequentes. O score obtido permite quantificar o benefício ao longo dos tratamentos;
 - Antes do tratamento, a área de DNPL deverá ser decalcada para molde, para posterior comparação em reavaliações futuras. A redução da área permite aferir o benefício ao longo dos tratamentos.
- 2) Aplicação de capsaicina 8%:
- A aplicação deverá ser trimestral, utilizando até quatro adesivos (de acordo com eventual benefício, poderá este ser excedido), com duração de 30 minutos (pés) ou 60 minutos (restantes áreas corporais).
- 3) Reavaliação clínica:
- Deverá ser realizada um mês após o primeiro tratamento;
 - Trimestralmente após o primeiro tratamento e tratamentos subsequentes;
 - Proceder a reaplicações de capsaicina 8% trimestrais, desde que, relativamente à aplicação anterior, se verifiquem:
 - a) Redução dos sinais e sintomas de DNPL (recurso a escalas: EN; Patient Global Impressions Change Scale (PGIC) e DN4);
 - b) Redução da área de DNPL;
 - c) Reconhecimento inequívoco do seu benefício por parte do doente.

Especial indicação para:

- 1) Doentes idosos:
- a) Obviando introdução de terapêutica sistémica e riscos de efeitos secundários (sedação, disfunção cognitiva, sonolência, tonturas, risco de quedas, obstipação);
 - b) Ausência de repercussões em patologias associadas, nomeadamente doença hepática ou doença renal crónica, obviando acumulação sistémica de fármacos;
 - c) Ausência de interação medicamentosas em doentes polimedicados;

- d) Aumento da adesão à terapêutica, já que a utilização de capsaicina 8% poderá obviar ou reduzir significativamente a necessidade de terapêutica sistémica para DNP;
- e) Diminuir o risco de má gestão medicamentosa – a capsaicina 8% é administrada por um profissional de saúde qualificado em meio hospitalar, o que exclui a necessidade de administração de terapêutica sistémica ou tópica pelo doente ou seu familiar.

2) Doentes jovens:

A população ativa ou em atividade laboral pode ser particularmente afetada pelo efeito sedativo da terapêutica sistémica, condicionando dificuldade na capacidade de concentração e atividades que envolvam responsabilidades decisórias. A capsaicina 8% obvia os efeitos sistémicos e melhora a adesão do doente.

3) Doentes com comorbilidades

Doentes com doença renal crónica ou com doença hepática crónica são particularmente vulneráveis a terapêutica sistémica de DNP, pelo que:

- a) Limitação na titulação analgésica, condicionando doses terapêuticas subótimas e justificando baixa eficácia terapêutica;
- b) Mesmo doses subótimas de terapêutica sistémica podem condicionar igualmente interações medicamentosas e efeito farmacológico cumulativo.

4) Doentes polimedicados

A associação de terapêutica sistémica para DNP a doentes já previamente polimedicados poderá representar um desequilíbrio no risco-benefício e condicionar comorbilidades, por:

- a) Aumento da prevalência da potenciação de efeitos secundários por interações medicamentosas;
- b) Aumento do risco de má gestão terapêutica por associações, interrupções ou inadequada sobreposição de fármacos.

5) Doentes com dor neuropática periférica localizada de carácter urgente

A aplicação de capsaicina 8% obvia a morosidade de titulação de fármacos de primeira ou segunda linha para terapêutica de DNP, tornando mais célere a obtenção de resultados terapêuticos. O efeito analgésico máximo é obtido três semanas após a aplicação de capsaicina 8%, sendo desejável em:

- a) Critérios de urgência determinados pelo controlo da patologia algica – Por exemplo: polineuropatia induzida por quimioterapia com indicação para redução ou suspensão de agentes quimioterápicos;
 - b) Critérios de urgência determinados pela intensidade da dor e pelo elevado impacto na qualidade de vida, que justificam rápida abordagem;
 - c) Dificuldade em aceder a consultas de rotina para titulação de fármacos.
- 6) Doentes com incumprimento terapêutico
- A aplicação de capsaicina 8% obvia o incumprimento, que constitui a principal causa de insucesso terapêutico. As causas são multifatoriais:
- a) Baixa capacidade económica, a que se associa a suspensão frequente de terapêutica;
 - b) Baixa capacidade cognitiva condicionando incompreensão do plano terapêutico proposto;
 - c) Má gestão medicamentosa resultantes de polimedicação, a que se associa sobredosagem ou interrupções;
 - d) Crenças terapêuticas com limitação da adesão terapêutica;
 - e) Isolamento social com abandono terapêutico.

BIBLIOGRAFIA

1. Berger A, Dukas E, Oster G. Clinical characteristics and economic costs of patients with painful neuropathic disorders. *J Pain*. 2004;5(3):143-9.
2. Bouhassira D, Lantéri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain*. 2008;136(3):380-7.
3. Yawn BP, Wollan PC, Weingarten TN, Watson JC, Hooten WM, Melton LJ, et al. The prevalence of neuropathic pain: Clinical evaluation compared with screening tools in a community population. *Pain Med* [Internet]. 2009 [cited 2021 Jul 7];10(3):586-93. Disponível em: /pmc/articles/PMC2964880/
4. Bennett MI, Smith BH, Torrance N, Potter J. The SLANSS score for identifying pain of predominantly neuropathic origin: validation for use in clinical and postal research. *J Pain* [Internet]. 2005 [cited 2021 Jul 7];6(3):149-58. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15772908/>
5. Fine PG. Chronic pain management in older adults: special considerations. *J Pain Symptom Manage* [Internet]. 2009 Aug [cited 2021 Jul 7];38(2 Suppl):S4-14. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19671470/>
6. Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol* [Internet]. 2010 Aug [cited 2021 Jul 7];9(8):807-19. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20650402/>
7. Mick G, Correia-Ilanes G. Topical pain management with the 5% lidocaine medicated plaster a review. *Curr Med Res Opin*. 2012;28(6):937-51.
8. Mick G, Baron R, Finnerup NB, Hans G, Kern K-U, Brett B, et al. What is localized neuropathic pain? A first proposal to characterize and define a widely used term. *Pain Manag*. 2012;2(1):71-7
9. Mick G, Baron R, Correia-Ilanes G, Hans G, Mayoral V, Frias X, et al. Is an easy and reliable diagnosis of localized neuropathic pain (LNP) possible in general practice? Development of a screening tool based on IASP criteria. *Curr Med Res Opin*. 2014;30(7):1357-66.
10. Marchettini P, Iaccerenza M, Mauri E, Marangoni C. Painful Peripheral Neuropathies. *Curr Neuropharmacol* [Internet]. 2006 [cited 2021 Jul 7];4(3):175-81. Disponível em: /pmc/articles/PMC2430688/
11. Brown MRd, Ramirez JD, Farquhar-Smith P. Pain in cancer survivors. *Br J Pain*. 2014;8(4):139-53.
12. Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, Farrar JT, Finnerup NB, Jensen TS, et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: Evidence-based recommendations. *Pain*. 2007;132(3):237-51.
13. Van Hecke O, Kamerling PR, Attal N, Baron R, Bjornsdottir G, Bennett DLH, et al. Neuropathic pain phenotyping by international consensus (NeuroPPIC) for genetic studies: A NeuPSIG systematic review, Delphi survey, and expert panel recommendations. *Pain*. 2015;156(11):2337-53.
14. Deng Y, Luo L, Hu Y, Fang K, Liu J. Clinical practice guidelines for the management of neuropathic pain: A systematic review. *BMC Anesthesiol*. 2016;16:12.
15. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015;14(2):162-173.
16. Pickering G, Pereira B, Clère F, Sorel M, de Montgazon G, Navez M, et al. Cognitive function in older patients with postherpetic neuralgia. *Pain Pract*. 2014;14(1):E1-7.
17. Casale R, Symeonidou Z, Bartolo M. Topical Treatments for Localized Neuropathic Pain. *Curr Pain and Headache Rep*. 2017;21(3):15.
18. McCormack PL. Capsaicin dermal patch: In non-diabetic peripheral neuropathic pain. *Drugs*. 2010;70(14):1831-42.
19. Haanpää M, Treede RD. Capsaicin for neuropathic pain: Linking traditional medicine and molecular biology. *Eur Neurol*. 2012;68:264-75.
20. Babbar S, Marier JF, Mouksassi MS, Beliveau M, Vanhove GF, Chanda S, et al. Pharmacokinetic analysis of capsaicin after topical administration of a high-concentration capsaicin patch to patients with peripheral neuropathic pain. *Ther Drug Monit*. 2009;31(4):502-10.
21. Irving GA, Backonja M, Rauck R, Webster LR, Tobias JK, Vanhove GF. NGX-4010, a capsaicin 8% dermal patch, administered alone or in combination with systemic neuropathic pain medications, reduces pain in patients with postherpetic neuralgia. *Clin J Pain*. 2012;28(2):101-7.

22. Stanos SP, Galluzzi KE. Topical therapies in the management of chronic pain. *Postgraduate medicine*. 2013;125(4 Suppl 1): 25-33.
23. Barkin RL. The pharmacology of topical analgesics. *Postgrad Med*. 2013;125(4 Suppl 1):7-18.
24. Casale R, Mattia C. Building a diagnostic Algorithm on localized neuropathic pain (LNP) and targeted topical treatment: Focus on 5% lidocaine-medicated plaster. *Ther Clin Risk Manag*. 2014; 10:259-68.
25. Pickering G. Antiepileptics for Post-Herpetic Neuralgia in the Elderly: Current and Future Prospects. *Drugs and Aging*. 2014;319: 653-60.
26. Haanpää ML, Gourlay GK, Kent JL, Miaskowski C, Raja SN, Schmäder KE, et al. Treatment considerations for patients with neuropathic pain and other medical comorbidities. *Mayo Clinic Proceedings*. 2010;85(3 Suppl):S15-25.
27. Hajjar ER, Cafiero AC, Hanlon JT. Polypharmacy in elderly patients. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2007;5(4):345-51.
28. Priano L, Gasco MR, Mauro A. Transdermal treatment options for neurological disorders: Impact on the elderly. *Drugs Aging*. 2006; 23(5):357-75.
29. Gil W, Rj B. Painful Peripheral Neuropathy. *Curr Treat Options Neurol* [Internet]. 2002 [cited 2021 Jul 7];4(3):177-88. Disponivel em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11931724/>
30. Pickering G, Martin E, Tiberghien F, Delorme C, Mick G. Localized neuropathic pain: An expert consensus on local treatments. *Drug Design, Development and Therapy*. 2017;11:2709-18.
31. Mogil JS. Sex differences in pain and pain inhibition: Multiple explanations of a controversial phenomenon. *Nat Rev Neurosci*. 2012;13(12):859-66.
32. Pickering G. Impact of 5% Lidocaine Medicated Plaster on Allodynic Symptoms of Localized Neuropathic Pain After Knee Surgery. 2016. Disponivel em: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02763592>.
33. Simpson DM, Robinson-Papp J, Van J, Stoker M, Jacobs H, Snijder RJ, et al. Capsaicin 8% Patch in Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *J Pain*. 2017;18(1):42-53.
34. Peppin JF, Majors K, Webster LR, Simpson DM, Tobias JK, Vanhove GF. Tolerability of NGX-4010, a capsaicin 8% patch for peripheral neuropathic pain. *J Pain Res* [Internet]. 2011 [cited 2021 Jul 7];4:385-92. Disponivel em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22247621/>
35. Treede RD, Wagner T, Kern K-U, Husstedt IW, Arendt G, Bircklein F, et al. Mechanism- and experience-based strategies to optimize treatment response to the capsaicin 8% cutaneous patch in patients with localized neuropathic pain. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2013 [cited 2021 Jul 7];29(5):527-38. Disponivel em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23444968/>