

Mensagem do Presidente da APED	3
Editorial	5
Dia Nacional de Luta Contra a Dor 2014-Simpósio: «Dor na Neuropatia Diabética: Presente e Futuro»	6
Fatores Preditores da Dor Aguda Pós-Cirúrgica Após Artroplastia Primária do Joelho ou da Anca	8
Análise Económica do Tratamento de Doentes com Dor Neuropática Periférica em Portugal	19
Avaliação do Efeito da Associação Uridina Monofosfato, Ácido Fólico e Vitamina B <sub>12</sub> na Sintomatologia das Neuropatias Periféricas, no Âmbito dos Cuidados de Saúde Primários em Portugal	27
Nevralgia do Trigémio – Tratamento de Radiocirurgia	33



**Director da revista**

Sílvia Vaz Serra

**Editores**

Cristina Catana  
Graça Mesquita  
Ricardo Pestana  
Rosário Alonso

Mensagem do Presidente da APED Duarte Correia	<b>3</b>
Editorial Sílvia Vaz Serra	<b>5</b>
Dia Nacional de Luta Contra a Dor 2014-Simpósio: «Dor na Neuropatia Diabética: Presente e Futuro» Isaura Tavares	<b>6</b>
Fatores Preditores da Dor Aguda Pós-Cirúrgica Após Artroplastia Primária do Joelho ou da Anca Patrícia R. Pinto e Armando Almeida	<b>8</b>
Análise Económica do Tratamento de Doentes com Dor Neuropática Periférica em Portugal Mónica Inês, Vasco Conde, Jorge Cortez, Ana Luisa Costa e Ana Carla Gordo	<b>19</b>
Avaliação do Efeito da Associação Uridina Monofosfato, Ácido Fólico e Vitamina B <sub>12</sub> na Sintomatologia das Neuropatias Periféricas, no Âmbito dos Cuidados de Saúde Primários em Portugal Pedro Almeida, Luis Negrão em representação do grupo português para o estudo das NP	<b>27</b>
Nevralgia do Trigémio – Tratamento de Radiocirurgia Paulo S. Costa	<b>33</b>

*Ilustração da capa: Lucília Araujo*



### **Currículo do autor da capa**

Lucília Araújo (LITA), nasceu em setembro de 1962, em Coimbra onde reside. Licenciou-se em 1987 na faculdade de medicina da universidade de Coimbra, especialista em patologia clínica nos CHUC.

Inicia a aprendizagem em 1999, em Leiria, sob orientação da artista Marília Ascenso. Em 2008 junta-se ao grupo «Telas e Pincéis» de Coimbra, sob orientação do mestre J. Nelson/Ermio, grupo em que permanece até hoje, com encontros periódicos, com vista à evolução e partilha de conhecimentos. Tem participado em diversas exposições coletivas, a nível nacional desde 2006.



© 2014 Permanyer Portugal

Av. Duque d'Ávila, 92, 7.º E - 1050-084 Lisboa  
Tel.: 21 315 60 81 Fax: 21 330 42 96

ISSN: 0872-4814

Dep. Legal: B-17.364/2000

Ref.: 1548AP143

Contacto em Portugal:

permanyer@permanyer.com



www.permanyer.com



Impresso em papel totalmente livre de cloro  
Impressão: CPP – Consultores de Produções de  
Publicidade, Lda.



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

### **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.

# Mensagem do Presidente da APED

Duarte Correia

Redijo, por diversas e múltiplas circunstâncias, neste final de novembro, a página do presidente cujo texto permitirá a conclusão deste número da revista DOR!...

Apesar de alguma letargia e apatia, algo contagiante durante o período estival, neste último trimestre realizámos e estão previstas algumas atividades que significam, no meu entender, o quebrar e a rutura de um imobilismo e inércia que considero deveras preocupante e dececionante.

As comemorações do dia nacional de luta contra a dor tiveram lugar este ano no Porto, no dia 17 de outubro, na aula magna da faculdade de medicina (FMUP), organizadas em parceria com a cátedra de medicina da dor. Estas decorreram da melhor forma e constituíram um êxito organizativo e científico assinalável, que ultrapassou largamente as minhas melhores expectativas, graças ao trabalho empenhado da professora doutora Isaura Tavares e do professor doutor Castro Lopes que brilhantemente coordenaram este evento.

O 1.º *simposium* internacional da cátedra de medicina da dor dedicado à dor na neuropatia diabética - presente e futuro, precedeu a sessão comemorativa do dia nacional de luta contra a dor. Teve como palestrantes o Dr. Dinesh Selvarajah, endocrinologista do *Sheffield Teaching Hospitals Foundation Trust*; o Prof. Timothy O'Brian, endocrinologista e diretor do *Irish National Regenerative Medicine Institute*; o Prof. Luís Azevedo, do departamento de ciências da informação e decisão em saúde da FMUP e a Prof.ª Isaura Tavares do departamento de biologia experimental da FMUP, que constituíram um painel de excelência, e cujos contributos científicos mereceram e prenderam a atenção de uma vasta assistência.

Na sessão solene comemorativa do dia nacional de luta contra a dor, o Dr. Bart Morlion, diretor do *Leuven Center for Algology & Pain Management* do hospital universitário de Leuven e presidente eleito da EFIC proferiu a sua conferência magistral *The challenges of pain management in Europe* que foi extremamente interessante e muito didática, possibilitando a todos os presentes uma reflexão sobre este tema cadente.

Procedemos, à semelhança dos anos transatos, ao anúncio dos laureados das «Bolsa APED» de apoio à formação na área da dor e à entrega dos prémios «Vou desenhar a minha dor», revista *dor/Bene* farmacêutica, prémio jornalismo dor e *Grünenthal* dor.

Foi muitíssimo mais participado em relações aos anos transatos o concurso de desenho «A dor na criança – vou desenhar a minha dor». Aos vencedores no escalão de menores de seis anos, o Afonso Caetano Nunes e o Tiago Maurício Frias; do escalão de seis a 9 anos, o Gonçalo Pereira Cipriano, a Beatriz Correia Clemente e a Raissa Luiana Quimaraje Camueje; do escalão de 9 a 12 anos, a Joana Cristina Amado Coelho, a Margarida Sousa Português Felicidade e a Diana Kornevych, apresentamos as nossas felicitações.

O Júri das «Bolsas APED de apoio à formação na área da dor», presidido pelo Dr. João Silva Duarte, decidiu atribuir a bolsa, na vertente de ciência básicas, à Dr.ª Ana Carla David Pereira, aluna de doutoramento no instituto de ciências da vida e da saúde da escola de ciências da vida (universidade do Minho), para realizar um estágio no instituto de biomedicina da universidade de Helsínquia, sob a supervisão do Prof. Antti Pertovaara. Na vertente clínica, foram laureadas a Dr.ª Belinda Manuel Neves Pinho Oliveira, anestesiológica no serviço de anestesiologia do hospital de Braga, para efetuar um estágio no *St. George's Hospital*, Londres, Grã-Bretanha, sob supervisão do Dr. Andrzej Krol, consultor de anestesiologia e medicina da dor e a Dr.ª Marta Alexandra Osório de Matos, psicóloga e aluna de doutoramento no instituto universitário de Lisboa (ISCTE), que efetuará um estágio no *Health Psychology Department of Experimental-Clinical and Health Psychology*, da universidade de Ghent, Bélgica, sob supervisão da Prof. Dr.ª Liesbet Goubert.

Os vencedores do prémio «Revista *dor/Bene* farmacêutica» foram, no «Melhor artigo científico ciências básicas», o trabalho «Papel da noradrenalina na facilitação da dor crónica no encéfalo», de Isabel Martins, Deolinda Lima e Isaura Tavares da FMUP e do instituto de biologia molecular e celular (FMUP/IBMC). O Melhor artigo científico clínico foi atribuído ao tema «Dor persistente pós-cirúrgica: reflexão crítica acerca de fatores de risco e estratégias preventivas de intervenção psicológica» de Patrícia R. Pinto e Armando Almeida do instituto de ciências da vida e da saúde da escola de ciências da vida, da universidade do Minho.

Procedemos ainda à entrega dos prémios jornalismo dor, na «Categoria de televisão», a Paula Rebelo da RTP cujo trabalho versava sobre o impacto da dor crónica na população portuguesa e consequências da falta de tratamento, e

«Categoria rádio», a Anabela Silva da Antena 1, pela sua reportagem sobre a dor que sentem os profissionais de saúde.

Os prémios investigação *Grünenthal* dor foram atribuídos na investigação básica «Administração intratecal de toxina botulínica do tipo A melhora o funcionamento da bexiga e reduz a dor em ratos com cistite» de Ana Coelho, Raquel Oliveira, Ornella Rossetto, Francisco Cruz, Célia Duarte Cruz e António Avelino da FMUP e do FMUP/IBMC. Na investigação clínica a «Dor crónica e utilização de serviços de saúde – poderá existir sobre utilização de exames complementares de diagnóstico e iniquidades na utilização de tratamentos não-farmacológicos» de Luís Azevedo, Altamiro da Costa Pereira, Liliane Mendonça, Cláudia Camila Dias e José Manuel Castro Lopes da FMUP foram os vencedores.

Porque a atividade da APED não se restringe nem se esgota nas efemérides comemorativas anuais, realizámos em finais de setembro, no ISLA de Vila Nova de Gaia, o *workshop* «Opióides em situações clínicas complexas» que terá sido, na nossa opinião, um espaço formativo deveras importante, um local de reflexão e discussão participativa e plural para o qual muito contribuíram os palestrantes convidados a quem expressei o meu reconhecimento.

Estando o capítulo formativo aquém do que tínhamos planeado para este ano, minimizaremos, organizando no dia 12 de dezembro, em Lisboa, no hospital dos Capuchos, o *workshop* «Ecografia na dor crónica» destinado a um número limitado de participantes, promovendo os conhecimentos básicos na ecografia de intervenção no tratamento da dor. O Dr. Tomas Domingo, do hospital universitário de Bellvitge, considerado uma referência no ensino da aplicação da ecografia na medicina da dor, será um dos formadores convidados.

Destaco a renovação total da nossa página [www.aped-dor.com](http://www.aped-dor.com) e [www.aped-dor.org](http://www.aped-dor.org), consequente ao trabalho continuado e dedicado da Dr.<sup>a</sup> Ana Pedro, que está graficamente muito mais atraente, inovadora e dinâmica, com atualizações permanentes e regulares, dotada de conteúdos científicos relevantes e recentes, interagindo com o «Mova-se contra a dor», nas redes sociais.

Um dos conteúdos disponibilizados, que considero merecer a vossa atenção, é o modelo virtual em 3D da coluna lombar, <http://www.aped-dor.org/index.php/a-aped/destaques/417-modelo-virtual-em-3d-da-coluna-lombar>, que permite, através de imagens reais em 3D, o ensino de anatomia do neuroeixo e da anestesia regional; o apoio visual no desenvolvimento de novos procedimentos em anestesia regional ou na medicina da dor, e que possibilita aos nossos pacientes uma informação com visualização complementar de algumas técnicas instrumentais ou de intervenções cirúrgicas pertinentes para estes.

As reconstruções de vértebras; discos vertebrais; arcos vertebrais; ligamento amarelo; ligamentos supraespinhosos; ligamentos interespinhosos; gordura epidural; gordura foraminal; saco dural; bainhas das raízes nervosas e raízes dos nervos sensitivos e motores, com uma visão dinâmica de 360°, que inclui vistas parciais e totais de todas estas estruturas e uma função de *zoom*, são seguramente muito úteis na nossa atividade clínica.

Neste final de 2014, em que estamos a planear as atividades da APED para o ano que se avizinha, solicito-vos que me enviem, sem receios ou constrangimentos, todas as vossas propostas, críticas e sugestões, que merecerão a nossa maior atenção e consideração, considerando que apenas com a participação plena dos nossos associados poderemos ter uma sociedade científica dinâmica, consentânea com as necessidades reais e objetivos dos seus membros.

# Editorial

Sílvia Vaz Serra

**E**sta minha reflexão surgiu durante a cerimónia de juramento de Hipócrates de novos médicos, que ocorreu recentemente (como todos os anos, aliás). Foi salutar e refrescante recordar os princípios que regem a nossa atuação como profissionais de saúde e como elementos integrantes do universo do cuidar... do outro, do próximo, de si... É bom ser confrontado com a alegria, contagiante (ou pelo menos que faz «abandar»), com a esperança, a força e a vontade de querer mudar o mundo, e o desejo de deixar um testemunho para o futuro. Não há espaço para «se»! Acabou por ser uma pedrada no charco (ou lago, ou mar- depende das águas em que se navega, ou não) com as suas ondas de choque... com a realidade, o quotidiano... de desmotivação, de falta de ânimo, aquele estado de alma... que se mescla com sentimentos de injustiça, incompreensão, revolta e luta.

Uma luta, silenciosa e perseverante, que pode ter como armas testemunhos como os que hoje aqui trazemos.

O volume é «inaugurado» com um texto que faz a súmula do que foi proferido no simpósio que assinalou o dia nacional de luta contra a dor (organizado em colaboração entre a APED e a faculdade de medicina da universidade do Porto). O assunto do simpósio foi escolhido tendo por base «A dor neuropática», tema do ano mundial da luta contra a dor que se iniciou precisamente na semana em que decorreu o simpósio. Vários palestrantes, nacionais e estrangeiros, dissertaram sob o tema «Dor na neuropatia diabética: presente e futuro» incidindo na epidemiologia, fisiopatologia e terapêuticas atuais e futuras da neuropatia diabética. Muito mais do que uma chamada de atenção para as implicações do flagelo que é a diabetes.

O artigo seguinte descreve um estudo que tem como objetivos investigar e esclarecer se há diferenças efetivas entre os dois tipos de artroplastias major: a prótese total da anca e do joelho, ao nível da experiência de dor aguda pós-cirúrgica e ao nível dos preditores da intensidade dessa dor. Realça a importância de se implementarem intervenções preventivas distintas com respeito à gestão e ao controlo da dor pós-artroplastia em função do local cirúrgico ser o joelho ou a anca. Demonstra ainda a eficácia de técnicas focadas no otimismo... Estou só a levantar a ponta do véu, estou certa de que não hesitarão em ler atentamente este trabalho!

O texto seguinte inicia-se com uma verdade insofismável: «Haverá sempre dor. Não é possível eliminá-la. A questão não é como eliminá-la, mas como tornar a vida possível com ela». Esta premissa inicial prende-se com outra, outras: a obrigatoriedade de se estabelecer um plano preventivo/terapêutico e a necessidade de se racionalizar o custo, para a sociedade, dessa mesma conduta programada. E é precisamente o custo, o objetivo do estudo que em seguida se reproduz: «estimar o custo de adicionar pregabalina ou gabapentina ao tratamento de doentes com dor neuropática periférica em Portugal».

Partindo de vários pressupostos: a dor neuropática motivada pelas neuropatias periféricas é uma entidade frequente, podendo ser altamente incapacitante; a lesão das células de Schwann «inaugura» este processo patológico; a uridina monofosfato demonstrou a sua eficácia no tratamento etiológico da lesão das bainhas de mielina em diversos modelos experimentais e clínicos; o médico de medicina geral e familiar é o clínico que primeiro prescreve um tratamento sintomático, os autores elaboraram um estudo de carácter exploratório, aberto, prospetivo, multicêntrico, observacional, com dois meses de seguimento, onde se avaliava a melhoria clínica nos doentes com neuropatia dolorosa periférica (qualquer que fosse a génese etiopatológica) medicados com a formulação que contém UMP mais vitamina B12 e ácido fólico. Interessantes conclusões.

A finalizar este volume, uma excelente e criteriosa análise de uma abordagem terapêutica da nevralgia do trigémio -a radiocirurgia. Considerada sem risco de mortalidade associado, com baixa probabilidade de alterações sensitivas (mesmo após realização de um segundo episódio de tratamento) e após análise de fatores adicionais de ponderação para a sua escolha (idade e estado geral do doente; presença ou ausência de esclerose múltipla; presença ou ausência de contacto/compressão vascular; intervenções cirúrgicas prévias), conjugados com a experiência da equipa multidisciplinar, vai adquirindo, cada vez mais, um papel de protagonismo dentro das opções de primeira linha no tratamento desta entidade patológica.

Termino com uma frase de Mia Couto: «Os desafios são maiores que a esperança? Mas nós não podemos senão ser otimistas... O pessimismo é um luxo para os ricos.»

Até breve.

# Dia Nacional de Luta Contra a Dor 2014-Simpósio: «Dor na Neuropatia Diabética: Presente e Futuro»

Isaura Tavares

No dia nacional de luta contra a dor, que decorreu no passado dia 17 de outubro, organizou-se na aula magna da faculdade de medicina da universidade do Porto (FMUP), o 1.º simpósio internacional da cátedra de medicina da dor da FMUP. Este simpósio foi organizado em colaboração entre a associação portuguesa para o estudo da dor (APED) e a FMUP.

O assunto do simpósio foi escolhido tendo por base o tema eleito pela *International Association for the Study of Pain* (IASP) para o ano mundial da luta contra a dor que se iniciou precisamente na semana em que decorreu o simpósio e que será «A dor neuropática». De entre os vários tipos de dor neuropática, a dor na neuropatia diabética atinge dimensões mais elevadas, dado que o número de doentes diabéticos é muito alto, e atendendo a que a neuropatia diabética é a complicação mais frequente da doença.

O programa do simpósio «Dor na neuropatia diabética: presente e futuro» incidiu sobre a epidemiologia, fisiopatologia e terapêuticas atuais e futuras da neuropatia diabética. Relativamente à epidemiologia, a apresentação foi feita por Luís Azevedo, professor auxiliar do departamento de ciências da informação e decisão em saúde da FMUP. Salientou-se o impacto da diabetes na população mundial, considerada a pandemia do século XXI. De acordo com dados da *International Diabetes Federation*, existiam em 2013 cerca de 382 milhões de diabéticos no mundo, prevendo-se que este número aumente para 592 no ano de 2035. Em Portugal, o panorama é mais preocupante do que na maioria dos países europeus. De acordo com o relatório anual do observatório nacional da diabetes, publicado em 2013, a prevalência total de diabéticos em Portugal é de 12,9%, sendo que para aquele valor contribuem 5,6% de doentes com diabetes não-diagnosticada. O investigador salientou ainda que a neuropatia diabética é a complicação mais frequente da doença e salientar a falta de estudos epidemiológicos de avaliação da prevalência de neuropatia diabética na população

portuguesa. O primeiro estudo realizado a nível internacional mostrou que o impacto da polineuropatia diabética aumenta com o decorrer da doença sendo que, após o diagnóstico da diabetes, é possível detetar polineuropatia em 7% dos doentes e que, ao fim de 25 anos de progressão da doença, cerca de metade dos diabéticos avaliados apresentavam sinais de polineuropatia diabética. Os estudos parecem ser contraditórios no que respeita às diferenças do impacto da neuropatia diabética entre doentes com diabetes tipo 1 e diabetes tipo 2. A existência de dor associada à neuropatia diabética foi apontada como uma questão que importa avaliar. A prevalência de dor neuropática diabética tem-se mostrado elevada nos variando entre 40-50% dos doentes com neuropatia diabética. Contudo, salientou-se que a dor não é sistematicamente analisada nos doentes com neuropatia diabética. Uma das razões para esta subavaliação relaciona-se com o facto de recentemente se ter demonstrado que cerca de 12% dos doentes com dor neuropática não chegam a reportar o quadro algico ao seu médico assistente, o que agrava o problema do subdiagnóstico.

A revisão da fisiopatologia da dor na neuropatia diabética ficou a cargo de Isaura Tavares, professora do departamento de biologia experimental da FMUP. Foram abordados os mecanismos periféricos da dor na neuropatia diabética, nomeadamente os que são devidos às complicações microvasculares que atingem os aferentes primários. Abordou-se a associação entre *stress* oxidativo e inflamação que atingem os fibras aferentes primárias amielínicas (fibras C) e mielínicas finas (fibras A-Delta). De entre os mecanismos envolvidos, salientou-se a existência de alterações no citoesqueleto com consequente decréscimo no transporte de neurotransmissores e fatores neurotróficos que, frequentemente, levam à morte de neurónios dos gânglios raquidianos. As repercussões das alterações periféricas na estrutura e funcionamento da medula espinhal, primeiro centro integrador de informação nociceptiva, foram analisadas referindo-se dados imagiológicos obtidos em pacientes diabéticos que reportam dor neuropática. Analisaram-se, ainda, estudos em modelos

Professora associada com agregação  
Faculdade de medicina do Porto  
Portugal  
E-mail: isatav@med.up.pt

animais com doença que indicam aumento da atividade de neurónios nociceptivos e de células gliais. As consequências destas alterações espinhais na transmissão ascendente de informação nociceptiva foram equacionadas, tendo-se referido o aumento de atividade espontânea de neurónios do tálamo. Os estudos imagiológicos realizados em doentes diabéticos têm vindo a demonstrar diferenças entre a ativação de áreas encefálicas de modulação da dor, em doentes com neuropatia diabética que manifestam dor e doentes que mostram insensibilidade à dor. A investigação futura parece mostrar uma tendência para deslocar os alvos de estudo dos mecanismos da dor na neuropatia diabética da periferia para o sistema nervoso central, nomeadamente para áreas encefálicas de controlo da dor.

O Doutor Dinesh Selvarajah, endocrinologista do *Sheffield Teaching Hospitals Foundation Trust* fez um resumo dos métodos terapêuticos da dor na neuropatia diabética. Referiu que os antidepressivos tricíclicos e os bloqueadores dos canais de cálcio são considerados os primeiros fármacos a usar no tratamento da dor na neuropatia diabética, podendo passar-se à combinação dos dois tipos de fármacos, quando a monoterapia não surte resultados. Discutiu, contudo, resultados de um estudo alargado (COMBO-DN) em que a associação da duloxetina e pré-gabalina não parecia surtir mais efeitos no tratamento da dor na neuropatia diabética, por comparação com os fármacos isolados. Referiu ainda que a utilização de opióides se encontra na terceira linha de ação, sendo contudo os resultados

desta intervenção heterogéneos, de modo análogo ao que acontece nos restantes tipos de dores neuropáticas.

As perspetivas futuras de tratamento da dor na neuropatia diabética foram analisadas pelo Professor Timothy O'Brian, também endocrinologista, e diretor do *Irish National Regenerative Medicine Institute*. Depois de salientar a falta de evidência experimental para os tratamentos farmacológicos disponíveis na dor na neuropatia diabética, foi referido que poderá vir a ser importante controlar a dor na neuropatia diabética, direcionando para mecanismos comuns a esta complicação e às restantes, como a cardiopatia diabética, a nefropatia diabética e a ulceração cutânea. Nesta perspetiva, sendo a lesão dos nervos periféricos devida a uma complicação microvascular, referiu ensaios clínicos em curso que usam a terapia génica com base no aumento da expressão de fatores angiogénicos como o *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF). Com base nos trabalhos envolvidos num projeto europeu que envolve diversos parceiros (projeto REDDSTAR- *Repair of Diabetic Damage by Stromal Cell Administration*), referiu que está a ser investigada a viabilidade da utilização de células estaminais derivadas da medula óssea no tratamento de diversas complicações da diabetes, nomeadamente a dor na neuropatia diabética. Aplicações tópicas das referidas células para tratamento de úlceras cutâneas na diabetes se encontram-se já em ensaio clínico, num hospital dinamarquês especializado no tratamento da diabetes.

# Fatores Preditores da Dor Aguda Pós-Cirúrgica Após Artroplastia Primária do Joelho ou da Anca

Patrícia R. Pinto e Armando Almeida

## Resumo

As artroplastias de tipo *major*, nomeadamente a artroplastia total do joelho (prótese total do joelho: PTJ) e a artroplastia total da anca (prótese total da anca: PTA), estão entre as cirurgias ortopédicas mais comuns realizadas em todo o mundo, sendo expectável a ocorrência de dor pós-cirúrgica. No que concerne as diferenças entre estes dois tipos de artroplastia, há um conhecimento empírico relativamente à ocorrência de níveis mais elevados de dor aguda após uma PTJ em comparação com uma PTA. Porém, no sentido de orientar a prática clínica para a prevenção e gestão adequada da dor, é necessária mais investigação nesta área, de modo a estabelecer conclusões mais sustentadas e definitivas relativamente à intensidade de dor mais elevada na PTJ em comparação com a PTA, e também no que concerne a existência de preditores semelhantes ou diferenciais da experiência de dor aguda nas duas artroplastias. Os objetivos deste estudo são investigar e esclarecer se há diferenças efectivas entre a PTJ e a PTA ao nível da experiência de dor aguda pós-cirúrgica e ao nível dos preditores da intensidade dessa dor.

Conforme esperado, os resultados mostraram níveis mais elevados de dor aguda após a PTJ comparativamente com a PTA. Os dados revelaram ainda que a dor pré-cirúrgica constitui o fator preditivo mais importante da experiência da dor aguda pós-cirúrgica após a PTA. Por sua vez, o otimismo emergiu como o único e melhor preditor de dor aguda após uma PTJ.

O presente estudo é o primeiro a examinar estas diferenças com uma abordagem estatística multivariada, e informa os profissionais dos sistemas de saúde acerca da relevância de se implementarem intervenções preventivas distintas com respeito à gestão e ao controlo da dor pós-artroplastia, em função do local cirúrgico ser o joelho ou a anca.

**Palavras-chave:** Artroplastia total do joelho (PTJ). Artroplastia total da anca (PTA). Dor aguda pós-cirúrgica. Estado emocional. Otimismo. Fatores preditores.

## Abstract

Major joint arthroplasties, namely total knee arthroplasty (TKA) and total hip arthroplasty (THA), are amongst the most commonly performed orthopedic surgeries worldwide, with postsurgical acute pain being an expected outcome. Concerning the differences between these two types of arthroplasties, there is empirical knowledge of higher pain levels after TKA when compared to THA. Nevertheless, to guide clinical practice in terms of efficacy in the prevention and management of pain, more research is needed within this area to reach definitive conclusions regarding heightened acute pain in TKA in comparison to THA, and to evaluate the presence of similar or differential acute pain predictors according to each arthroplasty type. The aims of this study are therefore to investigate and clarify if there are effective differences between TKA and THA on acute pain experience and its predictors.

As expected, results showed higher levels of acute pain after TKA compared with THA. Findings also revealed that presurgical pain is the most important predictor of acute postsurgical pain experience after THA. Instead, optimism emerged as the only and best predictor of acute pain after TKA.

The current study is the first examining these differences with a multivariate approach, informing healthcare professionals about the relevance of implementing distinct preventive interventions concerning acute post-arthroplasty pain management, depending on whether the arthroplasty site is the knee or the hip. (Dor. 2014;22(3):8-18)

Corresponding author: *Patrícia R. Pinto, patipinto@gmail.com*

**Key words:** Total knee arthroplasty. TKA. Total hip arthroplasty. THA. Acute postsurgical pain. Emotional state. Optimism. Predictive factor.

## Introdução

As artroplastias de tipo *major*, especificamente a PTJ e a PTA, estão entre as cirurgias ortopédicas mais comumente realizadas em todo o mundo<sup>1-3</sup>. Em Portugal, os dados apontam para a realização, em 2010, de 5 691 PTJ e 8 200 PTA [Fonte: base de dados nacional de grupos de diagnóstico homogêneos (GDH)]. Nos Estados Unidos da América, os números rondam as 52 3000 PTJ e as 28 5000 PTA realizadas anualmente<sup>4</sup>. Com o envelhecimento da população, é esperado um aumento significativo na prevalência da osteoartrose do joelho e da anca e, conseqüentemente, um aumento no número de intervenções cirúrgicas como a PTJ e a PTA, que visam reduzir a dor e a incapacidade, melhorar o estado funcional e promover a qualidade de vida<sup>5-8</sup>. Sendo este tipo de artroplastia de tipo *major*, a ocorrência de dor pós-cirúrgica é algo expectável. Efetivamente, a ocorrência de dor aguda após uma cirurgia constitui um problema comum, antecipado e esperado<sup>9,10</sup>, sendo uma resposta fisiológica previsível perante o estímulo nociceptivo associado, neste caso, a cirurgia<sup>11</sup>.

A dor aguda pós-cirúrgica constitui uma área de estudo importante, quer do ponto de vista da compreensão do desenvolvimento de dor crónica, quer em termos da provisão de cuidados pré e pós-cirúrgicos. O estudo da dor no período agudo após a cirurgia tem como objetivo fornecer informação acerca da recuperação pós-cirúrgica do paciente (no período próximo da intervenção cirúrgica), podendo ajudar a distinguir aqueles pacientes que apresentam um maior risco de reportarem resultados clínicos e psicossociais mais negativos a médio e longo prazo. Compreender como prevenir precocemente a ocorrência de níveis moderados e elevados de dor aguda pós-cirúrgica pode contribuir para a implementação de processos de recuperação mais eficientes. O facto é que quando não gerida adequadamente, a dor aguda pós-cirúrgica é uma questão problemática, quer em termos do impacto individual, quer em termos do impacto nos sistemas de cuidados de saúde.

Vários estudos têm demonstrado que os fatores emocionais, como a ansiedade e a depressão

pré-cirúrgica, se encontram positivamente correlacionadas com a dor pós-cirúrgica, numa variedade de cirurgias<sup>8,12-14</sup>. Numa revisão sistemática subjacente a este tema<sup>12</sup>, os autores concluíram que a existência de dor pré-cirúrgica, a ansiedade pré-cirúrgica, a idade e o tipo de cirurgia constituem os quatro fatores que mais significativamente predizem a intensidade da dor aguda pós-cirúrgica.

Uma outra variável que, em oposição à ansiedade e à depressão, é considerada uma variável «positiva» (enquadrada no âmbito da psicologia positiva) é o otimismo disposicional. Este diz respeito às expectativas das pessoas em relação ao seu futuro, correspondendo especificamente à expectativa generalizada de que coisas positivas irão ocorrer<sup>15</sup>. O otimismo tem sido identificado como um fator preditor significativo de resultados positivos numa variedade de condições de saúde e doença<sup>15-19</sup>. Contudo, o papel do otimismo na experiência de dor aguda pós-cirúrgica tem recebido menos atenção<sup>20-21</sup>, com poucos estudos<sup>22-25</sup> a centrarem-se na exploração do seu papel preditor.

Vários estudos têm demonstrado a importância da avaliação da dor aguda pós-cirúrgica após vários procedimentos cirúrgicos<sup>13,22,26-28</sup>. No entanto, poucos estudos examinaram a experiência da dor aguda pós-artroplastia<sup>8,24,28,29</sup>, bem como o papel dos fatores psicológicos na sua predição. A maioria dos estudos com este tipo de cirurgias tende a focar-se na predição da dor crónica pós-cirúrgica e recuperação funcional a longo prazo, mais do que com os resultados no período agudo<sup>5,6,8,30-34</sup>. No que concerne as diferenças entre estes dois tipos de artroplastia, há um conhecimento empírico relativamente à ocorrência de níveis mais elevados de dor aguda após uma PTJ em comparação com uma PTA. Porém, os estudos científicos publicados a relatarem esta diferença referem-se à dor persistente e crónica pós-cirúrgica e não à dor aguda pós-cirúrgica<sup>5,8,31,34,35</sup>.

Assim, e no que concerne a dor crónica pós-cirúrgica, estamos conscientes de que as diferenças são bastante evidentes e se encontram bem estabelecidas, com piores resultados para a PTJ<sup>5,8,31,34,35</sup>. Apesar desta diferença, o trabalho de Wylde, et al.<sup>8</sup> revelaram os mesmos fato-

res de risco para a dor crónica quer após PTJ, quer após PTA. No que concerne especificamente o papel preditor dos fatores psicológicos, Vissers, et al.<sup>36</sup> não conseguiram elucidar, na revisão sistemática que conduziram, até que ponto é que a influência das variáveis psicológicas diferia entre ambas as artroplastias.

Relativamente à exploração das diferenças entre a experiência de dor aguda pós-PTJ e pós-PTA, temos conhecimento de apenas um estudo que abordou essa questão<sup>37</sup>. Contudo, nesse estudo apenas foi avaliada a dor em repouso e a metodologia empregue foi meramente descritiva, apenas apontando que 58% dos pacientes submetidos a PTJ e 47% dos pacientes submetidos a PTA reportaram dor moderada a severa, sem efetuarem análises adicionais. Além disso, o estudo apresentava uma proporção assimétrica de pacientes por grupo cirúrgico (PTJ = 38 pacientes vs PTA = 67 pacientes). Também a nossa equipa<sup>24</sup> já se focou na dor aguda pós-artroplastia de joelho e anca, embora abordando as duas cirurgias conjuntamente, sem controlar a potencial influência diferencial dos preditores de acordo com o tipo específico de artroplastia (joelho ou anca). Nesse trabalho, o otimismo pré-cirúrgico emergiu como o único preditor da intensidade de dor aguda pós-cirúrgica, independentemente da influência das variáveis demográficas e clínicas. Contudo, não sabemos em que medida é que este fator psicológico manteria o seu poder preditivo se se tivessem realizado análises separadas para cada um dos tipos de artroplastia.

Dadas estas considerações, é necessária mais investigação nesta área, de modo a estabelecer conclusões mais sustentadas e definitivas relativamente à intensidade de dor mais elevada na PTJ em comparação com a PTA, e também no que concerne a existência de preditores semelhantes ou diferenciais da experiência de dor aguda, de acordo com cada tipo de artroplastia. Os objetivos deste estudo são, assim, investigar e esclarecer se há diferenças efetivas entre a PTJ e a PTA ao nível da experiência da dor aguda pós-cirúrgica e ao nível dos preditores da intensidade dessa dor.

## Métodos

Este estudo foi realizado num hospital central no norte de Portugal e foi aprovado pela respetiva comissão de ética. Todos os participantes foram informados acerca do estudo e, em seguida, leram e assinaram o documento de consentimento informado.

### Participantes e procedimentos

Neste estudo observacional prospetivo de coorte procedeu-se à avaliação de uma amostra consecutiva de 130 pacientes. Os critérios de inclusão foram: idade entre 18 e 80 anos; capacidade de compreender a informação escrita

(p. ex.: consentimento informado); ausência de patologia psiquiátrica (p. ex.: psicose) ou neurológica (p. ex.: demência) e ser submetido a PTJ ou PTA apenas devido a diagnósticos de gonartrose ou coxartrose (osteoartrose). Pacientes agendados para artroplastias devido a fraturas resultantes de queda foram excluídos, bem como pacientes com cirurgia programada para hemiartroplastias, artroplastias de revisão ou de emergência.

Os pacientes foram avaliados 24 h antes (T1) e 48 h após (T2) a cirurgia, no hospital. Entre esses dois momentos de avaliação, seis pacientes foram excluídos do estudo pelos seguintes motivos: cirurgia cancelada (n = 3), repetição da cirurgia/reoperação (n = 2) e estatuto ASA IV, juntamente com a ocorrência de delirium pós-cirúrgico (n = 1). A amostra final incluiu os restantes 124 pacientes (mortalidade experimental de T1 para T2 foi de 4,62%), dos quais 60 (48%) foram submetidos a PTJ e 64 (52%) a PTA.

### Medidas de avaliação

Antes do estudo, todos os instrumentos e procedimentos de investigação foram testados numa amostra de 12 pacientes para avaliação da sua aceitabilidade, viabilidade e compreensibilidade. Essa amostra de pacientes foi submetida a artroplastia primária (seis PTJ e seis PTA) no mesmo hospital em que o presente estudo foi realizado, e apresentou características sociodemográficas e clínicas semelhantes às da amostra do estudo.

### Avaliação pré-cirúrgica (T1) – medidas preditivas

Aquando do momento da admissão hospitalar, 24 horas antes da cirurgia (T1 – avaliação *baseline*), foi administrada por um psicólogo a versão portuguesa dos seguintes questionários:

- Questionário sócio-demográfico. Incluía perguntas sobre idade, escolaridade, residência, estado civil, situação profissional, agregado familiar e paridade.
- Questionário de dados clínicos. Continha perguntas sobre a dor pré-cirúrgica, o seu início, duração e frequência; dor devido a outras causas; dor noutras articulações (especialmente nos joelhos e ancas); dor nas costas; início da doença subjacente à realização da cirurgia (osteoartrose); cirurgias prévias; altura; peso (IMC – índice de massa corporal); comorbilidades, bem como o uso de drogas psicotrópicas.
- *Brief Pain Inventory* – forma abreviada (BPI-SF)<sup>38</sup>. Avalia a intensidade da dor numa escala numérica (EN) de 11 pontos (de zero ou «nenhuma dor» a 10 ou «pior dor imaginável»), o consumo de analgésicos, a perceção de alívio proporcionada pelos analgésicos, a interferência da dor nas atividades diárias (atividade geral, disposição, capacidade para andar a pé,

trabalho normal, relações com outras pessoas, sono e prazer de viver) e localização da dor.

- *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS)<sup>39</sup>. Composta por duas subescalas de sete itens que medem a sintomatologia ansiosa (HADS-A) e depressiva (HADS-D) de pacientes em ambientes hospitalares não-psiquiátricos. Pode ser ainda calculado o *score* total da escala, que traduz o estado emocional geral dos pacientes. O formato de resposta aos itens é uma escala do tipo *Likert* que varia de zero a três. O *score* de cada subescala varia entre zero e 21, e da escala total entre zero e 42, com pontuações mais elevadas a corresponderem a níveis mais elevados de ansiedade e depressão ou estado emocional negativo.
- *Life Orientation Test – revised* (LOT-R)<sup>40</sup>. O LOT-R avalia o traço de personalidade otimismo através de oito itens. Para gerar o *score* da escala total, a soma das pontuações dos itens foi dividida pelo número de itens. A pontuação total varia de zero a quatro, com valores mais elevados associados a níveis mais elevados de otimismo.

#### Avaliação pós-cirúrgica (T2) – variável principal

- Intensidade da dor aguda pós-cirúrgica. Foi solicitado aos pacientes para reportarem o seu nível médio e máximo de dor nas primeiras 48 horas após a cirurgia (T2), numa escala numérica (EN) de 11 pontos, conforme já descrito a propósito da descrição do BPI-SF. Para efeitos das presentes análises estatísticas, foi calculada uma medida composta, resultante da soma e média do nível médio e máximo de dor que os pacientes relataram<sup>24,41</sup>.

#### Avaliação pós-cirúrgica (T2) – variáveis adicionais

- Frequência da dor aguda pós-cirúrgica. Era solicitado aos pacientes que caracterizassem a sua dor como constante (contínua, estável), intermitente (periódica, rítmica) ou breve (momentânea, transitória). Esta subescala específica foi utilizada na avaliação pós-cirúrgica (T2), porque a caracterização da dor que está confinada a um período de 48 horas não pode ser descrita em termos de dias, semanas ou meses, como foi feito para a avaliação da dor pré-cirúrgica na avaliação de *baseline* (T1).
- Analgesia de resgate. Perante um nível de dor aguda pós-cirúrgica moderada a grave (EN > 3), todos os protocolos incluíam indicações para a prescrição de analgésicos de resgate para além dos analgésicos previstos pelo protocolo analgésico estandarizado.

#### Técnica anestésica

Para todos os pacientes, o tipo de anestesia foi determinado pelos anestesistas responsáveis, de acordo com o padrão de protocolos anestésicos habitualmente usados no hospital, sem introdução de qualquer tipo de alteração relacionada com a presente investigação.

O tipo de anestesia utilizada foi classificado como:

- Só loco-regional (n = 82/66,1%), que podia ser raquidiana ou epidural, ou como;
  - Loco-regional (raquidiana ou epidural), juntamente com bloqueio dos nervos periféricos (n = 42/33,9%). Entre os últimos, vinte e três (54,8%) tiveram bloqueio do nervo femoral; dez (23,8%) tiveram bloqueio do nervo lombar; sete (16,7%) tiveram bloqueio do nervo ciático-femoral e dois (4,8%) tiveram um bloqueio do nervo ciático-lombar.
- A classificação ASA (classificação do estado físico da sociedade americana de anestesiologia) foi registada, tendo sido incluídos casos de ASA classe I (9/7,3%), II (91/73,4%) e III (24/19,4%).

#### Protocolos de analgesia

A todos os pacientes foi prescrito um protocolo de analgesia individualizado, de acordo com o procedimento habitual. Esse protocolo, estabelecido antes da transferência do paciente para a enfermaria, era determinado e supervisionado pela unidade de dor aguda, com o intuito de ser administrado no período de 48 h após a cirurgia. Os protocolos de analgesia podiam ser de tipo convencional (endovenoso), epidural ou perineural.

O protocolo endovenoso padronizado era composto por uma infusão endovenosa contínua (DIB – dispositivo de perfusão contínua, *Drug Infusion Ballon*; 2 ml/h durante 48 h) de tramadol (300 a 600 mg), metamizol (6 a 8 g) e metoclopramida (60 mg). O protocolo epidural padronizado consistia numa infusão epidural contínua (DIB; 5 ml/h durante 48 h) com ropivacaína (0,1%) e fentanil (3 ug/ml). Finalmente, o protocolo de tipo perineural incluía uma infusão contínua perineural (DIB; 5 ml/h durante 48 h) com ropivacaína (0,2%).

Para os três tipos de protocolos o paracetamol (1 g de 6/6 h) e os anti-inflamatórios não-esteroides (NSAIDS - toradol 15 a 30 mg de 12/12 h ou 20 a 40 mg de parecoxibe de 12/12 h) foram sempre incluídos como analgésicos coadjuvantes. Todos os protocolos analgésicos incluíam ainda um tratamento procinético com metoclopramida (10 mg de 8/8 h) e continham indicações para a prescrição de analgésicos de resgate em face da ocorrência de níveis moderados a severos de dor (EN > 3).

#### Análise estatística

Os dados foram analisados através do programa *Statistical Package for the Social Sciences*

(SPSS, versão 22.0 do software). A variável principal do estudo é a intensidade da «dor aguda pós-cirúrgica», avaliada como variável contínua (escala numérica 0-10), tendo sido calculada uma medida compósita, resultante da soma e média do nível médio e máximo de dor que os pacientes relataram. A distribuição de normalidade foi avaliada através do teste de Kolmogorov-Smirnov e/ou através dos valores absolutos de assimetria e curtose, com as variáveis a cumprirem os pressupostos da distribuição normal.

Após descrição das características demográficas, clínicas e psicológicas dos pacientes de cada tipo de artroplastia, os dois grupos cirúrgicos foram comparados através da realização de testes t (para variáveis contínuas) e de testes qui-quadrado ( $\chi^2$ , para as variáveis nominais).

Dado que a significância (p) é dependente do tamanho da amostra, procedeu-se também ao cálculo da magnitude do efeito associado, a fim de determinar a significância das diferenças. Assim, os coeficientes de Cohen's d e Pearson's phi ( $\phi$ ) foram calculados para as variáveis contínuas e nominais, respetivamente.

Além disso, foram realizadas análises de correlação (coeficientes de correlação de Pearson e ponto bisserial), no âmbito de cada tipo de artroplastia, para avaliar o grau de associação entre a dor aguda pós-cirúrgica e as variáveis pré-cirúrgicas alvo de análise.

O nosso objetivo era investigar se a intensidade da dor aguda varia significativamente entre uma PTJ e uma PTA, a fim de identificar se o local da artroplastia influencia a experiência da dor aguda. Além disso, este estudo pretendia explorar até que ponto é que um único modelo preditor comum poderia prever a intensidade da dor pós-cirúrgica após os dois tipos de artroplastias. Para isso, procedeu-se à realização de uma análise de regressão linear múltipla para cada tipo de artroplastia. No primeiro bloco de ambas as equações de regressão, foram inseridas as variáveis demográficas (sexo e idade). A intensidade da dor pré-cirúrgica foi inserida no segundo bloco e as variáveis psicológicas (estado emocional e otimismo) foram incluídas no último bloco.

A existência de multicolinearidade foi analisada para cada variável, através do valor do fator de inflação da variância (VIF) e do coeficiente de tolerância, que foram estabelecidos como sendo abaixo de dois e maior que 0,60, respetivamente.

## Resultados

### *Diferenças entre os pacientes submetidos a PTJ e a PTA ao nível das medidas sócio-demográficas, clínicas e psicológicas em T1 e T2*

Relativamente às características *baseline* avaliadas em T1, os grupos de artroplastia não diferiram significativamente em nenhuma característica sócio-demográfica (Quadro 1), exceto na

idade. Os pacientes submetidos a PTJ eram mais velhos do que aqueles submetidos a PTA ( $t = -2.860$ ;  $p = 0,005$ ;  $d = 0,514$ ; IC 95%; 0,184-0,864). Ambos os grupos se revelaram semelhantes quanto a medidas clínicas, como o IMC ou a existência de comorbilidades médicas, apesar de os pacientes submetidos a PTJ apresentarem uma maior duração da doença cirúrgica (osteoartrose) ( $t = -3.227$ ;  $p = 0,002$ ;  $d = 0,587$ ; IC 95%; 0,247-0,943) quando comparados com os doentes submetidos a PTA.

Embora os grupos não diferissem significativamente em termos da intensidade da dor pré-cirúrgica, os pacientes submetidos a PTJ apresentavam dor pré-cirúrgica de duração superior aos pacientes submetidos a PTA ( $\chi^2 = 14.158$ ;  $p < 0,001$ ;  $\phi = 0,341$ ; IC 95%; 0,149-0,476) e revelaram mais frequentemente a existência de dor em outras articulações ( $\chi^2 = 6.148$ ;  $p = 0,013$ ;  $\phi = 0,224$ ; IC 95%; 0,030-0,402) (Quadro 1).

O quadro 1 mostra ainda que os dois grupos de artroplastia eram homogêneos em termos do seu estado emocional. Contudo, revelaram diferenças ao nível do otimismo, com os pacientes de PTA a revelarem níveis mais elevados de otimismo, em comparação com os pacientes de PTJ ( $t = 2.428$ ;  $p = 0,017$ ;  $d = 0,436$ ; IC 95%; 0,082-0,790).

No período de 48 h após a cirurgia, os pacientes submetidos a PTJ reportaram maior intensidade de dor aguda pós-cirúrgica ( $t = -2.933$ ;  $p = 0,004$ ;  $d = 0,527$ ; IC 95%; 0,196-0,878), apesar da ausência de diferenças na frequência da dor e na administração de analgesia de resgate relativamente aos pacientes submetidos a PTA. Além disso, aos primeiros foi atribuída com mais frequência analgesia perineural ( $\chi^2 = 7.768$ ;  $p = 0,005$ ;  $\phi = 0,250$ , IC 95%; 0,057-0,415) (Quadro 1).

### *Correlações entre a dor aguda pós-cirúrgica (T2) e as variáveis sócio-demográficas, clínicas e psicológicas (T1, T2) para a PTJ e para a PTA*

O quadro 2 mostra que o género se correlaciona significativamente com a intensidade da dor pós-cirúrgica em pacientes submetidos a PTA ( $r_{pb} = 0,37$ ;  $p < 0,001$ ), enquanto que para os pacientes da PTJ (Quadro 3) não se verificou qualquer associação significativa. Em termos de fatores clínicos, nomeadamente das variáveis especificamente relacionadas com a dor, a intensidade da dor pré-cirúrgica ( $r = 0,44$ ;  $p < 0,001$ ), a dor devida a outras causas ( $r_{pb} = 0,39$ ;  $p = 0,002$ ) e a interferência da dor pré-cirúrgica ( $r = 0,46$ ;  $p < 0,001$ ) demonstraram uma correlação significativa com a intensidade da dor aguda pós-cirúrgica após uma PTA, sendo que para a PTJ apenas a última variável revelou uma associação significativa com a dor aguda ( $r = 0,30$ ;  $p = 0,018$ ).

Em relação à associação entre as variáveis psicológicas pré-cirúrgicas e a dor pós-cirúrgica, os níveis de otimismo apresentaram valores significativos de correlação para ambos os tipos

**Quadro 1.** Diferenças entre os grupos nas medidas sócio-demográficas, clínicas e psicológicas em função do tipo de artroplastia

Variáveis	PTJ (n = 60)	PTA (n = 64)	t/χ <sup>2</sup>	p	Tamanho do efeito	IC 95%
<b>sócio-demográficas</b>						
Idade (anos)	67,2 (7,30)	63,3 (8,15)	-2,860	0,005	0,514	(0,184-0,864)
Género (mulheres)	45 (75,0%)	38 (59,4%)	3,416	0,065	0,166	(-0,340-0,027)
Estado civil (casados)	41 (68,3%)	50 (78,1%)	1,520	0,218	0,111	(-0,082-0,290)
Residência (meio rural)	36 (60,0%)	44 (68,8%)	1,309	0,253	0,103	(-0,089-0,287)
Estatuto Profis. (reformado)	46 (76,7%)	47 (73,4%)	0,071	0,790	0,024	(-0,209-0,166)
<b>Clínicas – indicadores gerais</b>						
Início dça cirúrgica (meses)	143 (138)	78,8 (69,9)	-3,227	0,002	0,587	(0,247-0,943)
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	30,3 (5,21)	29,0 (4,41)	-1,452	0,149	0,268	(0,000-0,615)
Cirurgias prévias	53 (88,3%)	52 (82,5%)	0,826	0,364	0,082	(-0,113-0,247)
Total comorbilidades*	2,38 (1,12)	1,95 (1,28)	-1,949	0,054	0,353	(0,000-0,703)
<b>Clínicas – indicadores de dor pré-cirúrgica</b>						
BPI: intensidade dor (0-10) <sup>†</sup>	6,90 (1,87)	7,13 (2,21)	0,609	0,544	0,109	(-0,243-0,462)
Duração da dor > 3 anos	53 (88,3%)	37 (57,8%)	14,158	<0,001	0,341	(0,149-0,476)
BPI: interferência total dor <sup>‡</sup>	27,7 (12,2)	28,3 (12,5)	0,283	0,778	0,051	(-0,302-0,403)
Dor outras causas <sup>§</sup>	44 (75,9%)	37 (57,8%)	4,443	0,035	0,191	(-0,004-0,363)
Dor outras articulações	29 (50,0%)	18 (21,1%)	6,148	0,013	0,224	(0,030-0,402)
Dor de costas	32 (55,2%)	28 (43,8%)	1,588	0,208	0,114	(-0,300-0,079)
<b>Medidas psicológicas</b>						
HADS total	8,40 (6,58)	7,42 (6,07)	-0,861	0,391	0,154	(0,000-0,495)
LOT-R: otimismo	7,23 (3,54)	8,58 (2,51)	2,428	0,017	0,436	(0,082-0,790)
<b>Medidas pós-cirúrgicas</b>						
BPI: intensidade dor (0-10)	7,21 (2,21)	6,07 (2,58)	8,490	0,004	0,527	(0,196-0,878)
Frequência: constante <sup>¶</sup>	34 (56,7%)	28 (43,8%)	2,067	0,151	0,129	(-0,063-0,312)
Analgesia de resgate	30 (50,0%)	20 (31,3%)	4,524	0,033	0,191	(-0,001-0,370)
Analgesia perineural**	25 (41,7%)	12 (18,8%)	7,768	0,005	0,250	(0,057-0,415)
As variáveis contínuas são apresentadas com a média (desvio padrão); as variáveis categóricas são apresentadas com o n (%)						
IC 95%: intervalos de confiança 95%						
IMC: índice de massa corporal; HADS: <i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i> ; LOT-R: <i>Life Orientation Test – revised</i> ; BPI: <i>Brief Pain Inventory</i> .						
*total de doenças comórbidas.						
†EN: escala de classificação numérica de avaliação da intensidade da dor (0-10) do questionário BPI.						
‡escala de interferência total da dor (0-70) do questionário BPI.						
§outros estados prévios de dor crónica não relacionados com a causa da cirurgia.						
¶frequência da dor = constante vs intermitente ou breve.						
**analgesia peri-neural vs endovenosa ou epidural.						

**Quadro 2.** Correlações de Pearson e Ponto-bisserial entre as variáveis psicológicas de baseline (T1) e a dor aguda pós-cirúrgica (T2) nos pacientes submetidos a PTA

	1	2	3	4	5	6	7	8
Intensidade dor aguda pós-cirúrgica	–							
Idade	0,09	–						
Género	0,37 <sup>†</sup>	0,21	–					
Intensidade dor pré-cirúrgica	0,44 <sup>‡</sup>	0,25*	0,50 <sup>‡</sup>	–				
Interferência dor pré-cirúrgica	0,46 <sup>‡</sup>	0,08	0,60 <sup>‡</sup>	0,61 <sup>‡</sup>	–			
Dor devida a outras causas	0,39 <sup>†</sup>	0,16	0,39 <sup>†</sup>	0,33 <sup>†</sup>	0,52 <sup>‡</sup>	–		
HADS: Total	0,20	0,08	0,40 <sup>†</sup>	0,37 <sup>†</sup>	0,62 <sup>‡</sup>	0,26*	–	
LOT-R: Otimismo	-0,26*	-0,16	-0,23	-0,023	-0,29*	-0,27*	-0,55 <sup>‡</sup>	–
*p < 0,05. †p < 0,01. ‡p < 0,001.								

**Quadro 3.** Correlações de Pearson e Ponto-bisserial entre as variáveis psicológicas de baseline (T1) e a dor aguda pós-cirúrgica (T2) nos pacientes submetidos a PTJ

	1	2	3	4	5	6	7	8
Intensidade dor aguda pós-cirúrgica	–							
Idade	0,05	–						
Gênero	0,21	–0,02	–					
Intensidade dor pré-cirúrgica	0,08	–0,25	0,21	–				
Interferência dor pré-cirúrgica	0,30*	–0,03	0,26*	0,48†	–			
Dor devida a outras causas	0,19	–0,23	0,34†	0,05	0,23	–		
HADS: total	0,34†	–0,17	0,06	0,25	0,61†	0,35†	–	
LOT-R: otimismo	–0,42†	0,16	–0,10	0,09	–0,38†	–0,30*	–0,48†	–

\*p < 0,05  
†p < 0,01  
‡p < 0,001.

de artroplastia ( $r = -0,26$ ;  $p = 0,039$  para PTA e  $r = -0,42$ ;  $p = 0,001$  para PTJ) (Quadros 2 e 3). O estado emocional, por sua vez, mostrou uma associação significativa com a dor pós-PTJ ( $r = 0,34$ ;  $p = 0,007$ ) sendo que não demonstrou uma correlação significativa com a dor pós-PTA.

#### Predição da intensidade da dor aguda após PTJ e PTA

Dado que este estudo pretendeu explorar se um modelo preditor único poderia prever a intensidade da dor pós-cirúrgica após cada um dos tipos de artroplastia, o mesmo modelo foi testado para cada uma delas. Assim, a idade, o sexo e a intensidade da dor pré-cirúrgica foram controlados como covariáveis. As variáveis estado emocional e otimismo foram inseridas no último bloco da análise de regressão hierárquica (Quadro 4).

O quadro 4 revela resultados distintos para cada tipo de artroplastia. Para a PTA, o gênero, inserido no primeiro bloco, emergiu como um preditor significativo ( $t(61) = 3,057$ ;  $\beta = -0,371$ ;  $p = 0,003$ ), explicando 14% da variância na intensidade da dor pós-cirúrgica. No segundo bloco, a dor pré-cirúrgica emergiu também como um preditor significativo ( $t(60) = 2,620$ ;  $\beta = 0,349$ ;  $p = 0,011$ ) e foi responsável por um acréscimo de 8,8% na variância. Por fim, as variáveis psicológicas (otimismo e estado emocional), inseridas no bloco final, apenas acrescentaram ao modelo 2,8% de variância adicional, não se revelando preditores significativos. Neste modelo final, com uma variância explicada de 25,7%, a intensidade da dor pré-cirúrgica revelou ser a única variável preditora significativa ( $t(58) = 2,564$ ;  $\beta = 0,349$ ;  $p = 0,013$ ) da experiência de dor pós-cirúrgica após PTA.

Para a PTJ (Quadro 4) nem as variáveis inseridas no primeiro bloco, nem aquela inserida no

segundo bloco, demonstraram resultados significativos na predição da dor pós-cirúrgica. Pelo contrário, o otimismo foi a única variável a emergir como significativa ( $t(54) = -2,502$ ;  $\beta = -0,355$ ;  $p = 0,015$ ), contribuindo com 20,2% para a variância explicada e aumentando a variância explicada do modelo final para 25,1%.

#### Discussão

Este estudo teve como objetivo comparar e explorar as diferenças na intensidade da dor aguda entre dois tipos de artroplastias *major*: a PTJ e a PTA. Conforme esperado, os resultados mostraram níveis mais elevados de dor aguda após uma PTJ comparativamente com uma PTA.

Outro objetivo foi examinar se a intensidade da dor aguda pós PTJ e PTA poderia ser predita, previamente à cirurgia, por um modelo semelhante para ambas. Os resultados revelaram que a dor pré-cirúrgica constitui o fator preditivo mais importante da experiência da dor aguda pós-cirúrgica após a PTA. Por sua vez, o otimismo emergiu como o único e melhor preditor de dor aguda após a PTJ, confirmando resultados anteriores que indicam um papel mais relevante dos fatores psicológicos na dor pós PTJ relativamente à dor pós PTA<sup>36</sup>.

O presente estudo é o primeiro a examinar estas diferenças entre PTJ e PTA com uma abordagem estatística multivariada, revelando-se útil para o desenho e implementação de intervenções distintas que visem a gestão e o controle da dor pós-cirúrgica após uma PTJ e uma PTA.

#### Incidência da dor aguda pós-cirúrgica após PTJ e PTA

Apesar de estarem medicados com analgésicos administrados através de dispositivos de perfusão contínua (DIB), os pacientes relataram níveis moderados e elevados de dor pós-cirúrgica

**Quadro 4.** Regressão hierárquica múltipla para a predição da intensidade da dor aguda pós-cirúrgica 48 h após artroplastia total de joelho (n = 60) e artroplastia total da anca (n = 64)

Variáveis	PTJ: artroplastia total do joelho (n = 60)					PTA: artroplastia total da anca (n = 64)				
	t	$\beta$	R <sup>2</sup>	$\Delta R^2$	$\Delta F$	t	$\beta$	R <sup>2</sup>	$\Delta R^2$	$\Delta F$
Bloco 1			0,046	0,046	1,371			0,140	0,140	4,981 <sup>†</sup>
Sexo <sup>‡</sup>	1,619	0,209				3,057 <sup>†</sup>	0,371			
Idade <sup>§</sup>	0,388	0,050				0,125	0,015			
Bloco 2			0,049	0,003	0,161			0,229	0,088	6,864 <sup>†</sup>
Intensid dor pré-cirúrgica <sup>¶</sup>	0,402	0,055				2,620 <sup>†</sup>	0,349			
Modelo final			0,251	0,251				0,257		
Bloco 1										
Sexo <sup>‡</sup>	1,220	0,149				1,551	0,212			
Idade <sup>§</sup>	1,237	0,153				-0,530	-0,063			
Bloco 2										
Intensid dor pré-cirúrgica <sup>¶</sup>	0,590	0,079				2,564 <sup>†</sup>	0,349			
Bloco 3				0,202	7,289 <sup>†</sup>				0,028	1,112
Otimismo <sup>**</sup>	-2,502 <sup>*</sup>	-0,355				-1,490	-0,204			
Estado emocional <sup>††</sup>	1,189	0,170				-0,793	-0,116			

\*p ≤ 0,05.  
<sup>†</sup>p ≤ 0,01.  
<sup>‡</sup>Variável dicotómica: 0 = masculino; 1 = feminino.  
<sup>§</sup>variável contínua em anos.  
<sup>¶</sup>variável contínua, EN 0-10 do BPI-SF: *Brief Pain Inventory-Short Form*.  
<sup>\*\*</sup>variável contínua, LOT-R = *Life Orientation Test - revised*.  
<sup>††</sup>variável contínua, HADS = *Hospital Anxiety and Depression Scale*.

48 h após PTJ (M = 7,21 em 10) e após PTA (M = 6,07 em 10). Além disso, aproximadamente metade de cada amostra de artroplastia reportou dor constante. Isso reflete o que já foi relatado em outros estudos<sup>12,42</sup>, no qual as artroplastias *major* emergiram como um dos procedimentos cirúrgicos mais dolorosos. De facto, e a comprovar esta evidência, 50% dos pacientes submetidos a PTJ e 31,3% daqueles submetidos a PTA tiveram que recorrer a analgesia de resgate.

### Comparação e predição da dor aguda pós-cirúrgica após PTJ e PTA

No presente trabalho, e de acordo com o esperado, os pacientes submetidos a PTJ apresentaram níveis de dor mais elevados que os pacientes submetidos a PTA. Poucos estudos se têm focado na intensidade da dor aguda pós-cirúrgica após estes procedimentos cirúrgicos, bem como na comparação direta entre ambos ao nível da experiência de dor aguda. Temos conhecimento de quatro estudos sobre dor aguda pós-artroplastia<sup>28,29,43</sup>, três deles centrados apenas na PTJ, e o outro na abordagem conjunta

de PTJ e PTA<sup>24</sup>. Há ainda um outro estudo que procedeu à comparação da experiência de dor aguda entre PTJ e PTA<sup>37</sup>, mas neste não foram realizadas análises estatísticas preditivas multivariadas.

Um objetivo deste estudo foi avaliar se a dor aguda após uma PTJ e uma PTA poderia ser predita pelo mesmo modelo estatístico multivariado, uma vez que estas duas cirurgias são frequentemente abordadas em conjunto pelos estudos científicos, em termos de previsão de dor e funcionalidade<sup>6,24,33,35,44-46</sup>.

Curiosamente, no presente estudo, a associação entre a dor aguda pós-cirúrgica e as outras variáveis analisadas diferiram substancialmente entre a PTJ e a PTA, chamando a atenção para a possível interação complexa entre o tipo de artroplastia e os fatores psicológicos e clínicos. É de certa forma surpreendente que na PTJ e na PTA tenha surgido um padrão distinto de associação entre a intensidade da dor aguda e as variáveis demográficas, clínicas e psicológicas em análise. Para a PTA, as características demográficas (p. ex.: género) e clínicas pré-cirúrgicas mostraram ter mais peso na intensidade

da dor aguda pós-cirúrgica do que para a PTJ. Especificamente, a dor pré-cirúrgica emergiu como único preditor significativo da intensidade da dor no modelo estatístico final. Assim, estes resultados sugerem que em pacientes submetidos a uma PTA, a experiência de dor pré-cirúrgica parece ser o melhor indicador da probabilidade dos pacientes reportarem níveis de dor elevados 48 horas após a cirurgia, independentemente do perfil demográfico e psicológico do paciente. Pelo contrário, os fatores psicológicos pré-cirúrgicos demonstraram exercer uma maior influência na experiência de dor após a PTJ em comparação com a PTA. Efetivamente, os resultados revelaram que um fator psicológico, neste caso o otimismo, foi o mais importante preditor da experiência de dor pós-cirúrgica pós PTJ, independentemente do efeito dos fatores demográficos e clínicos. Estes resultados estão de acordo com outros estudos que apontam para o papel mais consistente das variáveis psicológicas na dor pós-PTJ relativamente à dor pós-PTA<sup>36</sup>, embora essas conclusões tenham sido formuladas no âmbito da dor persistente e crónica pós-cirúrgica e não no domínio da dor aguda. A propósito destes resultados, tanto a dor pré-cirúrgica como os fatores psicológicos foram identificados como preditores significativos de resultados negativos numa variedade de cirurgias<sup>8,12-14,22-27,29,30,36</sup>. No entanto, a análise distinta dos fatores de risco de dor aguda em função de cada tipo de cirurgia e de artroplastia deve continuar a ser explorada em estudos futuros.

Neste contexto, é de realçar um trabalho similar, publicado pela nossa equipa, focado na previsão da dor aguda após PTJ e PTA, embora abordando ambas as cirurgias simultaneamente, sem controlar a potencial influência diferencial dos preditores em função do tipo de artroplastia. Nesse trabalho<sup>24</sup>, o otimismo surgiu como o único preditor da intensidade da dor aguda pós-cirúrgica. No entanto, não se sabe se esta variável manteria o seu poder preditivo se fossem realizadas análises estatísticas multivariadas separadamente para cada tipo de artroplastia.

Há algumas explicações possíveis para esta influência distinta das variáveis em estudo na dor aguda pós PTJ e pós PTA. Como defendido por Geenen e Bijlsma (2010)<sup>47</sup>, há um risco mais elevado de distúrbios emocionais em pacientes idosos com osteoartrose. De facto, e apesar da ausência de diferenças pré-cirúrgicas ao nível do perfil emocional entre os pacientes submetidos a PTJ e aqueles submetidos a PTA, no presente estudo os pacientes com osteoartrose do joelho são mais velhos que os pacientes com osteoartrose da anca. Adicionalmente, Ghandi, et al. (2009)<sup>48</sup> concluíram que os pacientes com expectativas mais positivas em relação à cirurgia eram mais novos e do sexo masculino, aspetos que caracterizam a presente amostra de pacientes submetidos a PTA. Assim, no presente estudo, os pacientes que realizaram uma PTJ

(amostra mais velha e com mais mulheres) apresentavam provavelmente expectativas mais baixas em relação à cirurgia, o que pode explicar o motivo pelo qual o otimismo se destacou e demonstrou um maior impacto no seu nível de dor aguda pós-cirúrgica.

Outra explicação possível para estes resultados pode relacionar-se com os níveis prévios mais elevados de otimismo na amostra submetida a PTA. Uma vez que este tipo de artroplastias constitui a única e última solução para as consequências negativas e limitações funcionais associadas à dor na osteoartrose (Hawker, et al.)<sup>49</sup>, é plausível que aqueles pacientes que são otimistas confrontem a cirurgia e o período agudo pós-cirúrgico mais positivamente. Isto poderia amortizar a influência potencial dos fatores psicológicos na perceção de dor aguda, provavelmente porque eles estariam menos suscetíveis à influência desses fatores psicológicos negativos pré-cirúrgicos na experiência de dor aguda pós-cirúrgica.

No entanto, e dado o facto de não haver estudos similares a este, estas interpretações são de natureza especulativa, sendo assim recomendável que os estudos futuros foquem mais detalhadamente a relação preditiva entre os fatores pré-cirúrgicos e a dor aguda após uma PTJ e uma PTA.

### Limitações do estudo

Este é um estudo confinado a um único hospital e a um único país e região, o que acarreta limitações ao nível da validade externa do mesmo. Além disso, a dimensão pequena da amostra constitui outra limitação do estudo. Assim, e devido a estas limitações, a generalização destas conclusões a populações de outras regiões e países deve ser considerada com precaução, o mesmo acontecendo relativamente à generalização dos resultados a outro tipo de cirurgias.

### Conclusão

Este estudo aprofunda o conhecimento obtido em estudos cirúrgicos prévios e enriquece a nossa compreensão acerca dos fatores de risco preditivos da dor aguda pós-PTJ e pós-PTA. Contrariamente a outros estudos<sup>6,24,33,35,44-46</sup>, este não se focou numa abordagem conjunta dos pacientes dos dois grupos cirúrgicos. Em vez disso foram comparados e estabelecidos, através da análise estatística multivariada, preditores distintos da dor aguda pós-cirúrgica para cada um deste tipo de artroplastia *major*. Finalmente, estes resultados informam os profissionais dos sistemas de saúde acerca da relevância de se implementarem intervenções preventivas distintas com respeito à gestão e ao controlo da dor pós-artroplastia, em função do local cirúrgico ser o joelho ou a anca.

Nos pacientes submetidos a PTA a intervenção deve ser direcionada para o controlo da dor

pré-cirúrgica, quer através de estratégias analgésicas mais agressivas, quer através de técnicas psicológicas de gestão da dor. Como exemplo destas últimas, e no âmbito dum enquadramento teórico cognitivo-comportamental, *gold standard* neste contexto da gestão e controlo da dor, destacam-se algumas técnicas de treino de *competências de coping* com a dor. É o caso das técnicas de distração, de relaxamento e de reestruturação cognitiva<sup>50-52</sup>.

Por sua vez, nos pacientes submetidos a PTJ, os esforços preventivos devem ser direcionados para a preparação psicológica pré-cirúrgica dos pacientes, com ênfase na gestão do estado emocional e na promoção de níveis mais elevados de otimismo. A este propósito, estudos recentes demonstraram a eficácia de técnicas focadas no otimismo, como a técnica de visualização «Melhor eu possível – (MEP)» (*Best Possible Self*), centrada na facilitação do pensamento positivo em relação ao futuro<sup>53-55</sup>. Esta técnica demonstrou ter um efeito positivo no aumento dos níveis de otimismo e, conseqüentemente, na diminuição da percepção da intensidade de dor em estudos de dor não cirúrgica. Dado o sucesso demonstrado da técnica na modificação de um traço de personalidade estável como o otimismo, e conseqüentemente menos suscetível a modificação, a sua adaptação e aplicação em contexto de dor cirúrgica é, assim, recomendada, estando a nossa equipa atualmente a dirigir esforços nesse sentido.

Em suma, uma adequada preparação pré-cirúrgica focada nos fatores de risco de níveis elevados de dor aguda tem sido apontada como eficaz<sup>56,57</sup> devendo, contudo, ter em conta os preditores específicos de dor em função de cada tipo de cirurgia.

Neste sentido, este trabalho permitiu concluir que, após uma PTJ, os pacientes experimentam mais dor que após uma PTA, sendo que cada uma das cirurgias acarreta diferentes fatores de risco na predição da intensidade de dor aguda, o que implica abordagens preventivas pré-cirúrgicas distintas.

## Bibliografia

1. Kurtz S, Ong K, Lau E, Mowat F, Halpern M. Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030. *J Bone Joint Surg.* 2007;89(4):780-5.
2. Learmonth ID, Young C, Rorabeck C. The operation of the century: total hip replacement. *Lancet.* 2007;370:1508-19.
3. Losina E, Walensky RP, Kessler CL, et al. Cost-effectiveness of Total Knee Arthroplasty in the United States - Patient Risk and Hospital Volume. *Arch Intern Med.* 2009;169(12):1113-21.
4. Swanson EA, Schmalzried TP, Dorey FJ. Activity Recommendations After Total Hip and Knee Arthroplasty. A Survey of the American Association for Hip and Knee Surgeons. *J Arthroplasty.* 2009;24(6):120-6.
5. Bachmeier CJM, March LM, Cross MJ, et al. A comparison of outcomes in osteoarthritis patients undergoing total hip and knee replacement surgery. *Osteoarthritis Cartilage.* 2001;9:137-46.
6. Hamel MB, Toth M, Legedza A, Rosen MP. Joint replacement surgery in elderly patients with severe osteoarthritis of the hip or knee. *Arch Intern Med.* 2008;168:1430-40.
7. Lingard EA, Katz JN, Wright EA, Sledge CB. Predicting the Outcome of Total Knee Arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2004;86:2179-86.

8. Wylde V, Hewlett S, Learmonth ID, Dieppe P. Persistent pain after joint replacement: Prevalence, sensory qualities, and postoperative determinants. *Pain.* 2011;152:566-72.
9. Apfelbaum JL, Chen C, Mehta SS, Gan TJ. Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged. *Anesth Analg.* 2003;97:534-40.
10. Strassels SA, McNicol E, Suleman R. Postoperative pain management: A practical review, part 1. *Am J Health-Syst Pharm.* 2005;62:1904-16.
11. Carr DB, Goudas LC. Acute Pain. *The Lancet.* 1999;353:2051-28.
12. Ip HYV, Abrishami A, Peng PWH, Wong J, Chung F. Predictors of postoperative pain and analgesic consumption: a qualitative systematic review. *Anesthesiology.* 2009;111:657-77.
13. Kalkman CJ, Visser K, Moen J, Bonsel GJ, Grobbee DE, Moons KGM. Preoperative prediction of severe postoperative pain. *Pain.* 2003;105:415-23.
14. Macintyre PE, Schug SA, Scott DA, Visser EJ, Walker SM. Working Group of the Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine. Acute pain management: scientific evidence, 3rd edition. Melbourne: Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine. 2010.
15. Rasmussen HN, Scheier MF, Greenhouse JB: Optimism and physical health: a meta-analytic review. *Ann Behav Med.* 2009;37:239-56.
16. Andersson G. The benefits of optimism: a meta-analytic review of the life orientation test. *Pers Individ Dif.* 1996;21(5):719-25.
17. Kubzansky LD, Martin LT, Buka SL. Early Manifestations of Personality and Adult Health: A Life Course Perspective. *Health Psychology.* 2009;28(3):364-72.
18. Scheier MF, Carver SC. On the Power of Positive Thinking: The Benefits of Being Optimistic. *Curr Dir Psychol Sci.* 1993;2(1):26-30.
19. Scheier MF, Matthews KA, Owens JF, Schulz R, Bridges MW, Magovern GJ, Carver CS. Optimism and Rehospitalization After Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Arch Intern Med.* 1999;159:829-35.
20. Carver C, Scheier M, Segerstrom S. Optimism. *Clin Psychol Rev.* 2010;30(7):879-89.
21. Goodin B, Bulls H. Optimism and the Experience of Pain: Benefits of Seeing the Glass as Half Full. *Curr Pain Headache Rep.* 2013;17(5):1-9.
22. Bruce J, Thornton AJ, Scott NW, et al. Chronic preoperative pain and psychological robustness predict acute postoperative pain outcomes after surgery for breast cancer. *Br J Cancer.* 2012;107(6):937-46.
23. Peters ML, Sommer M, Rijke JM, et al. Somatic and psychologic predictors of long-term unfavourable outcome after surgical intervention. *Ann Surg.* 2007;245:487-94.
24. Pinto PR, McIntyre T, Ferrero R, Almeida A, Araújo-Soares V. Predictors of acute post-surgical pain and anxiety following primary total hip and knee arthroplasty. *J Pain.* 2013;14(5):502-15.
25. Powell R, Johnston M, Smith W, et al. Psychological risk factors for chronic post-surgical pain after inguinal hernia repair surgery: A prospective cohort study. *Eur J Pain.* 2012;16(4):600-10.
26. Pinto P, McIntyre T, Almeida A, Araújo-Soares V. The mediating role of pain catastrophizing in the relationship between presurgical anxiety and acute postsurgical pain after hysterectomy. *Pain.* 2012;153:218-26.
27. Sommer M, de Rijke JM, van Kleef M, Kessels AG, Peters ML, Geurts JW, et al. Predictors of Acute Postoperative Pain After Elective Surgery. *Clin J Pain.* 2010;26:87-94.
28. Lunn TH, Gaarn-Larsen L, Kehlet H. Prediction of postoperative pain by preoperative pain response to heat stimulation in total knee arthroplasty. *Pain.* 2013;154:1858-85.
29. Rakel BA, Blodgett NP, Zimmerman MB, et al. Predictors of postoperative movement and resting pain following total knee replacement. *Pain.* 2012;153(11):2192-203.
30. Brander VA, Stulberg SD, Adams AD, et al. Predicting total knee replacement pain – a prospective, observational study. *Clin Orthop Relat Res.* 2003;416:27-36.
31. Beswick AD, Wylde V, Gooberman-Hill R, Blom A, Dieppe P. What proportion of patients report long-term pain after total hip or knee replacement for osteoarthritis? A systematic review of prospective studies in unselected patients. *BMJ Open.* 2012;2(1):435. Available: <http://bmjopen.bmj.com/content/2/1/e000435.short>. Accessed 18 January 2012.
32. Brander VA, Gondek S, Martin E, Stulberg SD. Pain and Depression Influence Outcome 5 Years after Knee Replacement Surgery. *Clin Orthop Relat Res.* 2007;464:21-6.
33. Pinto PR, McIntyre T, Ferrero R, Almeida A, Araújo-Soares V. Risk Factors for Moderate and Severe Persistent Pain in Patients Undergoing Total Knee and Hip Arthroplasty: A Prospective Predictive Study. *PloS one.* 2013;8(9):73917.
34. Pinto PR, McIntyre T, Ferrero R, Araújo-Soares V, Almeida A. Persistent pain after total knee or hip arthroplasty: differential study of prevalence, nature and impact. *J Pain Res.* 2013;3(6):691-703.

35. Ebrahimpour PB, Do HT, Bornstein LJ, Westrich GH. Relationship Between Demographic Variables and Preoperative Pain and Disability in 5945 Total Joint Arthroplasties at a Single Institution. *J Arthroplasty*. 2011;26(6):133-7.
36. Vissers MM, Busmann JB, Verhaar JAN, Busschbach JJ, Bierma-Zeinstra S, Reijman M. Psychological Factors Affecting the Outcome of Total Hip and Knee Arthroplasty: A Systematic Review. *Semin in Arthritis Rheum*. 2012;41:576-88.
37. Wyde V, Rookerb J, Halliday L, Blom A. Acute postoperative pain at rest after hip and knee arthroplasty: Severity, sensory qualities and impact on sleep. *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research*. 2011;97:139-44.
38. Cleeland C, Ryan KM. Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. *Ann Acad Med Singapore*. 1994;23:129-38.
39. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Ata Psychiatr Scand*. 1983;67:361-70.
40. Scheier MF, Carver CS, Bridges MW. Distinguishing Optimism From Neuroticism (and Trait Anxiety, Self-Mastery, and Self-Esteem): A Reevaluation of the Life Orientation Test. *J Pers Soc Psychol*. 1994;67(6):1063-78.
41. Jensen MP, Hu X, Potts SL, Gould EM. Single versus composite measures of pain intensity: Relative sensitivity for detecting treatment effects. *Pain*. 2013;154(4):534-38.
42. Meissner W, Mescha S, Rothaug J, et al.. Quality Improvement in Postoperative Pain Management - Results From the QUIPS Project. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2005;105(50):865-70.
43. Roth ML, Tripp DA, Harrison MH, Sullivan M, Carson P. Demographic and psychosocial predictors of acute perioperative pain for total knee arthroplasty. *Pain Research & Management*. 2007;12:185-94.
44. Ayers DC, Franklin PD, Trief PM, Ploutz-Snyder R, Freund D. Psychological Attributes of Preoperative Total Joint Replacement Patients Implications for Optimal Physical Outcome. *J Arthroplasty*. 2004;19(7):125-30.
45. Chang CC, Lin HC, Lin HW, Lin HC. Anesthetic Management and Surgical Site Infections in Total Hip or Knee Replacement: A Population-based Study. *Anesthesiology*. 2010;113:279-84.
46. Thomas T, Robinson C, Champion D, McKell M, Pell M. Prediction and assessment of the severity of post-operative pain and satisfaction with management. *Pain*. 1998;75:177-85.
47. Geenen R, Bijlsma J. Psychological management of osteoarthritic pain. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2010;18(7):873-75.
48. Gandhi R, Davey JR, Mahomed N. Patient expectations predict greater pain relief with joint arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2009;24(5):716-21.
49. Hawker GA, Stewart L, French MR, et al. Understanding the pain experience in hip and knee osteoarthritis—an OARSI/OMERACT initiative. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2008;16(4):415-22.
50. Bruhl S, Chung OY. Psychological Interventions for Acute Pain. In: Hadjistavropoulos T, Craig KD, editors. *Pain: Psychological Perspectives*. Mahwah, New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates. 2004; 245-69.
51. Eccleston C. Role of psychology in pain management. *Br J Anaesth*. 2001;87:144-52.
52. Riddle D, Keefe F, Ang D, et al. A phase III randomized three-arm trial of physical therapist delivered pain coping skills training for patients with total knee arthroplasty: the KASTPain protocol. *BMC musculoskeletal disorders*. 2012;13(1):149-58.
53. Hanssen M, Peters M, Vlaeyen J, Meevissen Y, Vancleef L. Optimism lowers pain: Evidence of the causal status and underlying mechanisms. *Pain*. 2012;154: 53-8.
54. Meevissen Y, Peters M, Alberts H. Become more optimistic by imagining a best possible self: Effects of a two week intervention. *J Behav Ther Exp Psychiatry*. 2011;42(3):371-8.
55. Peters M, Meevissen Y, Hanssen M. Specificity of the Best Possible Self intervention for increasing optimism: Comparison with a gratitude intervention. *Terapia Psicológica*. 2013;31(1):93-100.
56. Burns J, Moric M. Psychosocial factors appear to predict postoperative pain: Interesting, but how can such information be used to reduce risk? *Tech Reg Anesth Pain Manag*. 2011;15:90-9.
57. Johnston M, Vogeles C. Benefits of psychological preparation for surgery: a meta-analysis. *Ann Behav Med*. 1993;15(4):245-56.

# Análise Económica do Tratamento de Doentes com Dor Neuropática Periférica em Portugal

Mónica Inês<sup>1</sup>, Vasco Conde<sup>1</sup>, Jorge Cortez<sup>2</sup>, Ana Luisa Costa<sup>3</sup>  
e Ana Carla Gordo<sup>4</sup>

## Resumo

**Objetivo:** O objetivo deste estudo é estimar o custo de adicionar pregabalina ou gabapentina ao tratamento de doentes com dor neuropática periférica em Portugal.

**Métodos:** Estimou-se o custo de tratamento farmacológico com pregabalina e gabapentina assim como os custos associados resultantes da utilização de cuidados de saúde e custos de absentismo decorrentes de incapacidade temporária para o trabalho. Os cuidados de saúde incluíram consultas médicas, fisioterapia, internamento hospitalar e medicação analgésica concomitante. As estimativas de utilização de recursos foram retiradas da literatura. Os custos unitários foram extraídos de fontes portuguesas. Os custos de absentismo decorrentes de incapacidade temporária para o trabalho foram estimados pelo método do capital humano. Todos os custos foram estimados na perspetiva da sociedade.

**Resultados:** O tratamento de um doente com dor neuropática periférica com pregabalina estima-se que custe em Portugal, em média, 2.198,62 vs 2.629,97 € se for tratado com gabapentina. Assim, estima-se que o tratamento com pregabalina induza uma poupança média por doente de 431,35 €. Essa poupança reflete-se quer nos custos diretos da saúde (-66,41 €) quer nos custos indiretos (-364,945 €). Assim, apesar dos custos de tratamento com um antiepiléptico serem mais elevados com pregabalina, esses são anulados pela poupança induzida com consultas médicas (-105,40 €), fisioterapia/reabilitação (-84,84 €), medicação concomitante (-3,83 €) e hospitalização (-69,20 €).

**Conclusão:** Estima-se que adicionar pregabalina ao tratamento de doentes com dor neuropática periférica em Portugal seja inferior em 431,35 € por doente, quando comparado com o custo de adicionar gabapentina. O custo superior inicial do tratamento farmacológico com pregabalina é compensado pelos custos inferiores associados a outros componentes dos cuidados de saúde. Assim, na perspetiva da sociedade, pode-se estimar que a utilização de pregabalina contribui para uma redução do impacto económico do tratamento dos doentes com dor neuropática periférica em Portugal.

**Palavras-chave:** Pregabalina. Gabapentina. Dor neuropática periférica. Custos. Cuidados de saúde. Portugal.

## Abstract

**Objective:** The aim of this study was to compare cost of adding pregabalin or gabapentin to the treatment of patients with peripheral neuropathic pain in Portugal.

**Methods:** We estimated the cost of adding pregabalin or gabapentin, the associated healthcare resources utilization costs, and costs due to sick leave. Healthcare resources included medical visits, physiotherapy, hospital stays, and concomitant analgesics. Utilization estimates were obtained in the literature due to lack of data for Portugal. Unit costs were extracted mainly from Portuguese official sources. The costs due to sick leave were estimated by the human capital method. All costs were estimated with a societal perspective.

<sup>1</sup>Health and Value Department (PFIZER)

Porto Salvo, Portugal

<sup>2</sup>Associação portuguesa para o estudo da dor (APED)

Lisboa, Portugal

<sup>3</sup>Associação protetora dos diabéticos de Portugal (APDP)

Lisboa, Portugal

<sup>4</sup>Medical Department (PFIZER)

Porto Salvo, Portugal

E-mail: monica.ines@pfizer.com

**Results:** Estimated total costs per patient were lower in pregabalin-treated patients (2,198.62 versus 2,629.97 €). The treatment cost of pregabalin was compensated by less sick leave (-364.94 €), lower secondary health care costs (-57.90 €) and lower primary healthcare costs (-8.51 €) such as medical visits, physiotherapy, hospital stays and concomitant analgesics.

**Conclusions:** The cost of adding pregabalin to the treatment of patients with peripheral neuropathic pain in Portugal is lower (-431.35 € per patient) than adding gabapentin. The higher treatment cost of pregabalin is compensated by the overall lower costs for the other components of healthcare resources and sick leave. Hence, in a societal perspective we can estimate that pregabalin utilization contributes to a reduction in the total economic impact of patients with peripheral neuropathic pain treatment in Portugal. (Dor. 2014;22(3):19-26)

Corresponding author: Mónica Inês, monica.ines@pfizer.com

**Key words:** Pregabalin. Gabapentin. Peripheral neuropathic pain. Cost. Health care resources. Portugal.

## Introdução

Haverá sempre dor. Não é possível eliminá-la. A questão não é como eliminá-la, mas como tornar a vida possível com ela<sup>1</sup>. A prevalência de dor crónica na população adulta portuguesa é de 36,7% usando a definição *standard* da IASP<sup>2</sup>. Embora a prevalência exata da dor neuropática (DN) – dor por lesão ou doença do sistema somatosensorial<sup>3</sup> – não tenha sido objeto do estudo, estima-se que seja superior a 5%<sup>4</sup> na população geral e admite-se a presença dum componente neuropático em mais de 35% de todos os síndromes dolorosos<sup>5</sup>. Prevê-se um aumento no futuro consequente do aumento da prevalência de doenças malignas e benignas na população cada vez mais envelhecida e aos avanços conseguidos no tratamento dessas doenças<sup>6,7</sup>.

A diabetes e suas frequentes complicações neuropáticas, nomeadamente a polineuropatia distal com uma prevalência de aproximadamente 50% da população com diabetes de longa evolução, e onde metade desta população padece de dor neuropática, é um exemplo das chamadas doenças da civilização que tem vindo a aumentar e onde se sabe que cerca de 40% destes doentes não estão medicados, apesar de existirem fármacos eficazes disponíveis no mercado<sup>8</sup>. Pensa-se que por ausência de diagnóstico<sup>9-11</sup>.

As complicações microvasculares como a neuropatia, são referidas em numerosos estudos como tendo início antes do diagnóstico da diabetes e mostram um aumento da incidência da dor em indivíduos com hiperglicemia intermédia, assim com se verifica que a neuropatia das pequenas fibras tem frequentemente alteração do metabolismo da glucose como fator causal<sup>12-14</sup>.

A dor neuropática tem assim um impacto considerável no indivíduo e na sociedade devido ao seu nível de severidade, evolução crónica e comorbilidades associadas, resultando num impacto negativo no estado de saúde do doente<sup>15</sup> e na sua qualidade de vida relacionada com a saúde<sup>16</sup>.

Esta entidade «dor neuropática» não é algo facilmente reconhecível e tangível para aqueles que não a sofrem. Ao contrário da fibromialgia,

não é habitualmente reconhecida e englobada no *status* social. Pessoas que sofrem de dor neuropática podem sentir-se socialmente abandonadas, por ser de difícil identificação por quem não a sente. A sociedade, os governos e o sistema de saúde não dão à dor crónica, e particularmente à dor neuropática, o mesmo nível de atenção que às demais doenças crónicas de menor incidência como a hipertensão arterial, doença coronária e insuficiência renal.

## Impacto económico

Alguns dos custos económicos da dor são relativamente fáceis de quantificar. O valor da comparticipação das terapêuticas é disso exemplo. No entanto, uma análise mais cuidada recomendaria a avaliação do número de dias de trabalho perdidos devidos a dor, e o reflexo negativo no volume de produção do país – os custos indiretos. Também as externalidades resultantes da dor deveriam ser quantificadas, pois pensa-se que o impacto na sociedade seja elevado. A quantificação parcial da dor, que parece a solução mais simples, pode rapidamente acabar sendo a mais cara<sup>17</sup>.

Atualmente, um dos fatores mais relevantes no tratamento e controlo da dor neuropática periférica (DNP) é o seu custo e os recursos associados no seu controlo. Estes fatores são mais relevantes para o serviço nacional de saúde (por se tratar de um dos principais pagadores dos recursos de saúde) e para a sociedade, devido aos custos económicos e sociais associados à gestão desta doença. Neste sentido, é importante para o serviço nacional de saúde (SNS) identificar os custos diretos e indiretos envolvidos no tratamento e controlo da DNP, de modo a se decidir e distribuir da melhor forma os recursos de saúde.

No caso da DNP, existem muitos recursos mal utilizados, tal como o uso de analgésicos quando não estão indicados ou em doses sub-terapêuticas, não permitindo aos doentes controlar a sua intensidade de dor de modo adequado<sup>18-21</sup>.

Atualmente estão disponíveis vários tratamentos para a DPN, nomeadamente, antidepressivos,

opióides e alguns anticonvulsivos. Entre estes últimos, a gabapentina e pregabalina são considerados opções de escolha de 1.<sup>a</sup> linha no tratamento desta patologia<sup>22-25</sup>. Para ambos existe evidência que demonstra a sua utilidade no controlo efetivo da dor associada à neuropatia diabética, nevralgia pós-herpética e outros síndromes associados a dor neuropática<sup>26-31</sup>.

Contudo, para além do diferencial no custo de aquisição, existem outras diferenças relevantes entre estes dois fármacos na perspetiva do financiador ou pagador de cuidados de saúde. Estas diferenças têm por base o seu perfil farmacocinético<sup>32,33</sup>. A pregabalina tem um perfil farmacocinético superior quando comparado com a gabapentina em relação à dose, por apresentar absorção linear, e um intervalo terapêutico mais estreito. Em adição, no sul da Europa, as doses médias destes fármacos na prática clínica são menores que as reportadas nos ensaios clínicos realizados<sup>34</sup>.

Assim, nesta área terapêutica ainda é mais difícil generalizar os resultados obtidos nos ensaios clínicos para a prática clínica em Portugal. Neste âmbito, estudos observacionais podem trazer informação válida e útil sobre a efetividade e os recursos consumidos no tratamento da dor neuropática periférica na prática clínica real<sup>35-37</sup>.

Esta doença está associada a custos diretos (tratamento farmacológico, consultas médicas, hospitalizações e meios auxiliares de diagnóstico) e indiretos (absentismo, redução do tempo e produtividade laboral) elevados<sup>38,39</sup>. Contudo, existe pouca evidência comparativa sobre recursos usados e custos do tratamento com gabapentina e pregabalina, especialmente em Portugal<sup>40,41</sup>.

O objetivo deste estudo é descrever os recursos de saúde ou de outra índole, e os custos associados, no tratamento de uma população de doentes com DPN, seguidos em consulta específica da dor, que adicionaram gabapentina ou pregabalina ao seu regime terapêutico.

## Dados e metodologia

A estimativa de utilização relativa a cada um dos parâmetros analisado foi retirada da literatura, nomeadamente do estudo no âmbito da prática clínica espanhola publicado por Sicras-Mainar, et al<sup>42</sup>. Dada a proximidade e semelhança entre o SNS português e espanhol, os valores publicados para utilização de cuidados de saúde (p.ex. consultas, internamentos, etc) assumem-se como uma *proxy* aceitável mas, para garantir a robustez das conclusões retiradas deste estudo, alguns parâmetros são analisados em análise de sensibilidade adequada. Para os valores relativos aos custos, quer de medicamentos, quer de cuidados de saúde, como existem diferenças relevantes entre as duas realidades, importa incorporar custos unitários especificamente portugueses. Os custos unitários foram extraídos de fontes oficiais, nomeadamente o

INFOMED<sup>43</sup> e da portaria 20/2014<sup>44</sup>. Os custos de absentismo decorrentes de incapacidade temporária para o trabalho foram estimados pelo método do capital humano<sup>45</sup>. Todos os custos foram estimados na perspetiva da sociedade. Este estudo foi executado de acordo com as orientações metodológicas para estudos de avaliação económica de medicamentos do INFARMED<sup>46</sup>.

## Tratamento farmacológico com antiepiléticos

Os custos de tratamento farmacológico da dor neuropática periférica com os antiepiléticos em comparação neste estudo foram estimados recorrendo a várias fontes. Para a duração média de tratamento utilizaram-se as estimativas 5,2/5,5 meses, respetivamente para os grupos pregabalina e gabapentina, em *follow-up* 2006-2008, reportadas por Sicras-Mainar, et al (2012). As doses médias de cada uma das terapêuticas correspondentes a esse período de tratamento foram respetivamente de 227,4 e 900 mg.

O custo médio estimou-se para Portugal em 0,0074 €/mg para pregabalina e 0,0005 €/mg para gabapentina. Para a pregabalina utilizou-se o custo do medicamento Lyrica<sup>®</sup> 225 mg, e para a gabapentina a ponderação em 90% para genéricos e 10% para Neurontin<sup>®</sup> 300 mg. A ponderação foi efetuada de acordo com dados de mercado da *IMS Health*<sup>47</sup>.

No quadro 1, reportam-se estas estimativas, assim como o seu desvio padrão (DP).

## Tratamento farmacológico concomitante

A medicação analgésica concomitante na dor neuropática periférica é constituída, de acordo com o estudo de Sicras-Mainar, et al (2012) por anti-inflamatórios não esteroides (AINE), opióides, analgésicos e antidepressivos. No quadro 2, reporta-se para cada fármaco concomitante a sua classificação ATC – *Anatomical Therapeutic Chemical* (WHO)<sup>48</sup> e o custo médio por Dose Diária Definida (DDD), utilizando o preço de referência em Portugal ou o do medicamento mais utilizado de acordo com INFARMED/INFOMED. Reporta-se também a proporção de utilização e tempo médio de tratamento associado a cada um dos tratamentos, de acordo com os valores estimados no estudo de Sicras-Mainar, et al (2012).

A medicação concomitante é constituída maioritariamente por AINE (69,5 vs 64,4%) e analgésicos (54,6 vs 65,9%). Os opióides (17,9 vs 29,1%) e os antidepressivos (35,6 vs 36,6%) são utilizados em menor proporção, mas ainda com alguma expressão.

## Utilização de cuidados de saúde e absentismo no trabalho

A utilização de cuidados de saúde na dor neuropática periférica é constituída, de acordo com o estudo de Sicras-Mainar, et al (2012) por consultas médicas, análises laboratoriais, radiologia,

**Quadro 1.** Medicação antiepiléptica: duração de tratamento, dosagem e custo

	Pregabalina	Gabapentina	Fonte
Duração média de tratamento, meses (dp)	5,2 (4,6)	5,5 (3,9)	Sicras-Mainar, et al (2012)
Dose média diária medicação antiepiléptica (mg) (dp)	227,4 (178,6)	900,0 (443,4)	Sicras-Mainar, et al (2012)
Custo unitário (mg)*	0,0074 €	0,0005 €	INFOMED (maio 2014)

DP: Desvio padrão.  
\*Utilizado preço de referência gabapentina 300,mg, preço Neurontin® 300 mg e preço Lyrica® 225 mg.

fisioterapia, hospitalização e urgências. Foram também considerados os custos indiretos desta patologia através dos dias de incapacidade para o trabalho da população ativa. No quadro 3 reporta-se, para cada grupo, a utilização média e desvio padrão, de acordo com o estudo de Sicras-Mainar, et al (2012), e o seu custo unitário em Portugal.

O custo unitário para as consultas médicas, análises, radiologia, fisioterapia, hospitalização e urgências foi retirado da portaria 20/2014.

Utilizando a estimativa dos dias de incapacidade para o trabalho (redução de 37% vs gabapentina) e para a estimativa da produtividade média dos trabalhadores aplicou-se a teoria do capital humano (Becker, 1975), segundo a qual os custos indiretos, medindo a produção perdida devido à doença, são estimados a partir dos encargos das empresas com os trabalhadores. Para estimar os custos totais da produtividade perdida, é necessário calcular o salário médio para estes doentes. Assume-se que os custos salários médios dos trabalhadores do setor privado são uma aproximação aceitável à produtividade dos trabalhadores em geral. Ao salário de base médio acrescem outras componentes regulares da retribuição e inclui-se a contribuição patronal para a segurança social (23,75%). A este valor adicionam-se as remunerações irregulares. O custo anual do trabalho inclui não só os salários mensais, mas também o subsídio de férias e o de Natal, pelo que os custos mensais são multiplicados por 14 para obter a estimativa anual da produtividade dos trabalhadores.

Para calcular o salário médio a partir dos valores de salário mais recentes, recorreu-se à taxa média de crescimento anual dos salários entre 2009 e 2012, a qual, com recurso a informação do gabinete de estratégia e estudos do ministério da economia, foi estimada em 0,45 e 1,14% para o salário masculino e feminino, respetivamente. Estima-se então que os custos médios anuais do trabalho sejam de 25,834 € para homens e de 17,950 € para mulheres na faixa etária 50-59 anos, a que inclui a idade média dos doentes com dor neuropática periférica incluídos no estudo observacional espanhol. Nesse estudo 62,2% eram mulheres.

Com recurso a estatísticas de emprego do INE, referentes ao ano de 2013 (INE, 2014),

obtiveram-se as taxas de emprego para a população por sexo: 16,1% homens e 16,4% mulheres. Ajustando os custos médios anuais anteriores à proporção de doentes com dor neuropática que se encontra ativo no mercado do trabalho, obtém-se um custo anual de 17.526,90 €, equivalente a 48,02 €/dia. O custo apresentado considera, não só os doentes empregados como os doentes não empregados, assumindo-se para estes um salário nulo.

## Resultados

### Caso base

As estimativas dos custos diretos (relacionados com a saúde) dos doentes com DNP e custos indiretos relacionados com absentismo e consequente redução de produtividade são reportados no quadro 4.

O tratamento de um doente com DNP com pregabalina estima-se que custe em Portugal, em média, 2.198,62 vs 2.629,97 € se for tratado com gabapentina. Assim, estima-se que o tratamento com pregabalina induza uma poupança média por doente de 431,35 €. Essa poupança estima-se quer nos custos diretos da saúde (-66,41 €) quer nos custos indiretos (-364,945 €). Assim, apesar dos custos de tratamento com antiepiléptico serem mais elevados com pregabalina, esses são anulados pela poupança induzida com consultas médicas (-105,40 €), fisioterapia/reabilitação (-84,84 €), medicação concomitante (-3,83 €) e hospitalização (-69,20 €).

### Análise de sensibilidade

De acordo com as orientações metodológicas, deve ser efetuada análise de sensibilidade aos parâmetros do modelo económico que os autores identifiquem com mais incerteza associada. Do conjunto das variáveis analisadas, as dosagens dos medicamentos epiléticos em comparação foram identificados como mais afastados para a realidade portuguesa e foram sujeitos a análise de sensibilidade. Para tal, recorreu-se a estimativas mais atuais (2012) das dosagens médias praticadas em Espanha, neste conjunto de doentes, e para os tratamentos em comparação: 227,4 mg pregabalina e 900 mg gabapentina (quadro 5).

**Quadro 2.** Medicação concomitante: custo, tempo médio de tratamento e proporção de utilização

	Custo por DDD*	Pregabalina		Gabapentina	
		Tempo médio tratamento (dias)†	%	Tempo médio tratamento (dias)†	%
AINE (anti-inflamatórios não esteroides)			69,5%		64,4%
Indometacina	0,29 €	156	2,9%	148	3,8%
Diclofenac	0,17 €	141	20,5%	141	23,1%
Aceclofenac	0,21 €	151	10,9%	148	14,3%
Piroxicam	0,15 €	167	3,0%	161	2,5%
Lornoxicam	0,48 €	164	1,3%	149	1,5%
Meloxicam	0,11 €	104	4,2%	141	6,0%
Ibuprofeno	0,14 €	127	35,5%	148	38,9%
Naproxeno	0,17 €	188	7,1%	181	7,3%
Dexibuprofeno	0,43 €	169	1,3%	173	1,5%
Celecoxib	0,74 €	213	5,0%	219	6,0%
Opióides			17,9%		29,1%
Morfina	0,99 €	121	0,5%	131	2,3%
Fentanilo	4,25 €	151	3,6%	162	3,8%
Tramadol	0,79 €	115	3,5%	144	15,5%
Tramadol (associação)	0,20 €	128	11,4%	135	16,5%
Analgésicos			54,6%		65,9%
Metamizol	0,80 €	92	21,7%	89	19,1%
Paracetamol	0,34 €	171	42,0%	175	51,8%
Paracetamol (associação)	0,24 €	95	8,1%	102	11,3%
Antidepressivos			35,6%		36,6%
Amitriptilina	0,07 €	245	8,8%	232	11,0%
Fluoxetina	0,06 €	343	5,6%	310	8,5%
Citalopram	0,31 €	223	6,9%	276	9,8%
Paroxetina	0,14 €	332	8,1%	331	10,8%
Sertralina	0,06 €	374	4,6%	347	4,0%
Escitalopram	0,19 €	261	2,1%	289	6,5%
Trazodona	0,56 €	173	1,7%	172	2,5%
Mirtazapina	0,27 €	359	4,2%	359	4,0%
Venlafaxina	0,29 €	181	0,5%	192	6,3%
Duloxetina	1,31 €	354	4,6%	333	6,0%
Custo médio		141,84 €		145,67 €	

\*WHO e INFOMED (acedido maio 2014)  
†Sicras-Mainar, et al (2012).

Neste cenário, estima-se uma poupança média de 138,04 € em cuidados de saúde primários para os doentes tratados com pregabalina e uma poupança média por doente de 561,23 €.

### Discussão e conclusão

Sob o contexto nacional atual, é cada vez mais relevante avaliar as tecnologias de saúde,

nomeadamente os medicamentos, numa perspetiva mais abrangente, considerando todos os custos induzidos pela escolha de diferentes terapêuticas. É importante não ter uma visão parcial económica e considerar, por exemplo, os custos associados aos choques em saúde e a redução de produtividade.

Neste estudo, estimaram-se os custos totais em Portugal associados ao tratamento de um

<b>Quadro 3.</b> Recursos da saúde: utilização média (desvio padrão) e custo por tipo de recurso				
	<b>Pregabalina</b>	<b>Gabapentina</b>	<b>Custo unitário</b>	<b>Fonte</b>
<b>Cuidados de Saúde Primários</b>				
Consultas médicas	10,8 (7,1)	14,2 (9,0)	31,00 €	portaria 20/2014
Análises laboratoriais	2,0 (1,6)	1,9 (2,6)	4,70 €	portaria 20/2014 (24209)
Radiologia	1,4 (1,4)	1,3 (1,4)	9,00 €	portaria 20/2014 (10406)
Medicina Física e Reabilitação*	2,2 (1,7)	2,5 (2,3)	282,80 €	portaria 20/2014 (60349, 61300)
<b>Cuidados de Saúde Secundários</b>				
Dias de Hospitalização <sup>†</sup>	0,1 (0,3)	0,2 (1,5)	691,95 €	portaria 20/2014 (294)
Consultas médicas	2,6 (3,8)	2,4 (2,7)	31,00 €	portaria 20/2014
Urgências	0,6 (1,1)	0,5 (1,2)	51,00 €	portaria 20/2014 (urg. básica)
Dias de incapacidade para o trabalho <sup>‡</sup>	13,2 (36,2)	20,8 (64,5)	48,02 €	PORDATA 2013, INE 2014
*Considerou-se conjunto de sete sessões. <sup>†</sup> Considerou-se custo de hospitalização por «Diabetes, idade > 35 anos». <sup>‡</sup> Método capital humano.				

doente com dor neuropática periférica, quer com pregabalina, quer com gabapentina.

Concluiu-se que o tratamento com pregabalina induz uma poupança média total por doente de 431,35 €. Utilizando dosagens médias mais recentes, esta poupança média por doente eleva-se para 561,23 €. Não são de menosprezar as poupanças totais para o SNS que esta poupança média por doente pode induzir.

Como habitual na maioria dos estudos de avaliação económica realizados em Portugal, este estudo tem algumas limitações que importa discutir.

A primeira é que está a usar como aproximação para a realidade portuguesa, dados de utilização de recursos da realidade espanhola. Por ausência de informação detalhada para Portugal, foi a opção metodológica possível de adotar.

<b>Quadro 4.</b> Impacto económico do tratamento de doentes com dor neuropática periférica em Portugal			
	<b>Pregabalina</b>	<b>Gabapentina</b>	<b>Δ</b>
<b>Cuidados de saúde primários</b>			
Medicação antiépilética	263,58 €	79,39 €	184,19 €
Medicação concomitante	141,84 €	145,67 €	-3,83 €
Consultas médicas	334,80 €	440,20 €	-105,40 €
Análises laboratoriais	9,40 €	8,93 €	0,47 €
Radiologia	12,60 €	11,70 €	0,90 €
Medicina física e reabilitação	622,16 €	707,00 €	-84,84 €
Total			-8,51 €
<b>Cuidados de saúde secundários</b>			
Dias de hospitalização	69,20 €	138,39 €	-69,20 €
Consultas médicas	80,60 €	74,40 €	6,20 €
Urgências	30,60 €	25,50 €	5,10 €
Total			-57,90 €
Custos indiretos (absentismo)	633,85 €	998,79 €	-364,94 €
Custos totais médios por doente	2.198,62 €	2.629,97 €	-431,35 €

**Quadro 5.** Impacto económico do tratamento de doentes com dor neuropática periférica em Portugal: pregabalina vs gabapentina – análise de cenário

	Pregabalina	Gabapentina	Δ
<b>Cuidados de Saúde Primários</b>			
Medicação antiepilética	137,01 €	82,70 €	54,31 €
Medicação concomitante	141,84 €	145,67 €	-3,48 €
Consultas médicas	334,80 €	440,20 €	-105,40 €
Análises laboratoriais	9,40 €	8,93 €	0,47 €
Radiologia	12,60 €	11,70 €	0,90 €
Medicina física e reabilitação	622,16 €	707,00 €	-84,84 €
Total			-138,04 €
<b>Cuidados de Saúde Secundários</b>			
Dias de hospitalização	69,20 €	138,39 €	-69,90 €
Consultas médicas	80,60 €	74,40 €	6,20 €
Urgências	30,60 €	25,50 €	3,20 €
Total			-60,50 €
Custos indiretos (absentismo)	633,85 €	998,79 €	-317,95 €
Custos totais médios por doente	2.072,05 €	2.633,28 €	-561,23 €

A segunda é que o estudo espanhol de Sicras-Mainar (2012) é um estudo observacional retrospectivo com limitações e vieses que caracterizam este tipo de estudos. Contudo, para estimar recursos em condições de prática clínica real, estes estudos são considerados, ainda assim, dos mais adequados.

Por último, não se considerou a dimensão efetividade neste estudo por ausência de ensaios clínicos diretos e porque comparações indiretas dos estudos existentes (que têm diferenças no desenho e populações) levantavam questões metodológicas alargadas que caem fora do âmbito deste estudo.

## Agradecimentos

Agradecemos a Javier Rejas-Gutiérrez (Pfizer Spain) pelo apoio científico na realização deste estudo.

## Financiamento e conflito de interesses

Este estudo foi apoiado pelos laboratórios Pfizer. Mónica Inês, Vasco Conde e Ana Carla Gordo são colaboradores dos laboratórios Pfizer. Os especialistas médicos não receberam qualquer financiamento pela participação neste estudo ou pelo desenvolvimento deste artigo.

## Bibliografia

1. Benchmarking, education and research programmes on pain management in the European Union Presentation: Rik Torfs, Katholieke Universiteit Leuven, Belgium in Societal Impact of Pain (SIP). Pain and Social Affairs. 2012.

2. Epidemiology of Chronic Pain: A Population-Based Nationwide Study on Its Prevalence, Characteristics and Associated Disability -in Portugal Luis Filipe Azevedo, Altamiro Costa-Pereira, Liliane Mendonça, Claudia Camila Dias, e Jose Manuel Castro-Lopes) - Available online at [www.jpain.org](http://www.jpain.org) and [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com).
3. International Association for the Study of Pain (IASP)/Assessment Committee of the Neuropathic Pain special Interest Group (NeuPSIG). 2008.
4. Norma nº 043/2011 de 23/12/2011 - Terapêutica da Dor Neuropática. <http://www.dgs.pt/normas-clinicas.aspx>.
5. Alves MI. Compreender a dor neuropática crónica- revisão bibliográfica. Porto: ICBAS- Universidade do Porto. 2009. <http://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/21103/2/inesalvesmestrado.pdf>.
6. Torrance N, Smith BH, Bennett MI. The epidemiology of Chronic Pain of Predominantly Neuropathic Origin. Results from a General Population Survey. *J Pain*. 2006;7(4):281-9.
7. Bouhassira D, Lantéri-Minet M, Attal N, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain*. 2008;136:380-7.
8. Tesfaye S. Recent advances in the management of diabetic symmetrical polyneuropathy. *J Diabetes Invest*. 2010;2:33-42.
9. Daousi C, MacFarlane IA, Woodward A, Nurmiikko TJ, Bundred PE, Benbow SJ. Chronic painful peripheral neuropathy in urban community: a controlled comparison of people with and without diabetes. *Diabet Med*. 2004;21(9):976-82.
10. Gore M1, Brandenburg NA, Hoffman DL, Tai KS, Stacey B. Burden of illness in painful diabetic peripheral neuropathy: the patients perspectives. *J Pain*. 2006;7(12):892-900.
11. Brill V, England J, Franklin GM, et al. Evidence-based guideline: treatment of painful diabetic neuropathy: report from American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology*. 2011;76(20):1758-65.
12. Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, Meisinger C, Mielck A; KORA Study Group. Prevalence of polyneuropathy in pre-diabetes and diabetes is associated with abdominal obesity and macroangiopathy: The Monica /Kora Ausburg Survey S2 and S3. *Diabetes Care*. 2008;31:464-9.
13. Smith AG, Russell J, Feldman EL, et al. Lifestyle intervention for pre-diabetes neuropathy. *Diabetes Care*. 2006;29:1294-9.
14. Singleton JR, et al. Polyneuropathy with impaired glucose tolerance: implications for diagnosis and therapy. *Curr Treat Options Neurol*. 2005;7:33-42.

15. Argoff CE The coexistence of neuropathic pain, sleep, and psychiatric disorders: a novel treatment approach. *The Clinical Journal of Pain*. 2007;23:15-22.
16. Jensen MP, Chodroff MJ, Dworkin RH The impact of neuropathic pain on health-related quality of life: Review and implications. *Neurology*. 2007;68:1178-82.
17. Rosbach A. European Conservatives and Reformist Group, European Parliament, Belgium in Societal Impact of Pain (SIP) Copenhagen, Denmark. 2012.
18. McDermott AM, Toelle TR, Rowbotham DJ, Schaefer CP, Dukes EM. The burden of neuropathic pain: results from a cross-sectional survey. *European Journal of Pain*. 2006;10:127-35.
19. Harden N, Cohen M. Unmet needs in the management of neuropathic pain. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2003; 25(5 Suppl.):S12-S17.
20. Rodríguez MJ, García, AJ. A registry of the aetiology and costs of neuropathic pain in pain clinics: results of the registry of aetiologies and costs (REC) in neuropathic pain disorders study. *Clinical Drug Investigation*. 2007;27,771-82.
21. Tölle T, Dukes E, Sadosky A. Patient burden of trigeminal neuralgia: results from a cross-sectional survey of health state impairment and treatment patterns in six European countries. *Pain Practice*. 2006;6:153-60.
22. Attal N, Cruccu G, Haanpää M, et al. EFNS task force. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *European Journal of Neurology*. 2006;13;1153-69.
23. Moulin DE, Clark AJ, Gilron I, et al. Canadian Pain Society. Pharmacological management of chronic neuropathic pain – consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society. *Pain Research and Management*. 2007;12:13-21.
24. Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH. Algorithm for neuropathic pain treatment an evidence based proposal. *Pain*. 2005;118:289-305.
25. Norma de Orientação clínica DGS – Dor neuropática periférica. 2012.
26. Gilron I. Gabapentin and pregabalin for chronic neuropathic and early post-surgical pain: current evidence and future directions. *Current Opinion in Anaesthesiology*. 2007;20:456-72.
27. Tassone DM, Boyce E, Guyer J, Nuzum D. Pregabalin: A novel gamma-aminobutyric acid analogue in the treatment of neuropathic pain, partial-onset seizures, and anxiety disorders. *Clinical Therapeutics*. 2007;29:26-48.
28. Guay DR. Pregabalin in neuropathic pain: a more “pharmaceutically elegant” gabapentin. *American Journal of Geriatric Pharmacotherapy*. 2005;3:274-287.
29. Freynhagen R, Grond S, Schüpfer G, et al.. Efficacy and safety of pregabalin in treatment refractory patients with various neuropathic pain entities in clinical routine. *International Journal of Clinical Practice*. 2007;61:1989-96.
30. Freynhagen R, Strojek K, Griesing T, Whalen E, Balkenohl M. Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible- and fixed-dose regimens. *Pain*. 2005;115:254-63.
31. Tölle T, Freynhagen R, Versavel M, Trostmann U, Young JP Jr. Pregabalin for relief of neuropathic pain associated with diabetic neuropathy: a randomized, double-blind study. *European Journal of Pain*. 2008;12:203-13.
32. Hendrich J, Van Minh AT, Hebllich F, et al. Pharmacological disruption of calcium channel trafficking by the alpha2delta ligand gabapentin. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 2008;105:3628-33.
33. Vranken JH, Dijkgraaf MG, Kruis MR, van der Vegt MH, Hollmann MW, Heesen M. Pregabalin in patients with central neuropathic pain: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of a flexible-dose regimen. *Pain*. 2008;136:150-7.
34. Pérez C, Navarro A, Saldaña MT, Masramón X, Rejas J. Pregabalin and gabapentin in matched patients with peripheral neuropathic pain in routine medical practice in a primary care setting: Findings from a cost-consequences analysis in a nested case-control study. *Clinical Therapeutics*. 2010;32:1357-70.
35. Navarro A, Saldaña MT, Pérez C, Torrades S, Rejas J. Patient-reported outcomes in subjects with neuropathic pain receiving pregabalin: evidence from medical practice in primary care settings. *Pain Medicine*. 2101;11:719-31.
36. Saldaña MT, Navarro A, Pérez C, Masramón X, Rejas J. Patient-reported-outcomes in subjects with painful lumbar or cervical radiculopathy treated with pregabalin: evidence from medical practice in primary care settings. *Rheumatology International*. 2010;30:1005-15.
37. Gallagher RM. Naturalistic study designs in samples with refractory pain: advantages and limitations. *Pain Medicine*. 2004;5(2):143-5.
38. Berger A, Dukes EM, Oster G. Clinical characteristics and economic costs of patients with painful neuropathic disorders. *Journal of Pain*. 2004;5:143-9.
39. McCarberg BH, Billington R. Consequences of neuropathic pain: quality-of-life issues and associated costs. *American Journal of Managed Care*. 2006;12(9 Suppl):S263-S268.
40. Gore M, Sadosky A, Tai KS, Stacey B. A retrospective evaluation of the use of gabapentin and pregabalin in patients with post-herpetic neuralgia in usual-care settings. *Clinical Therapeutics*. 2007;29:1655-70.
41. Hempenstall K, Nurmikko TJ, Johnson RW, A'Hern RP, Rice AS. (2005) Analgesic therapy in post-herpetic neuralgia: a quantitative systematic review. *PLoS Medicine*. 2005;2:e164.
42. Sicras-Mainar A, Rejas-Gutiérrez J, Navarro-Artieda R, Planas-Comes A. Cost analysis of adding pregabalin or gabapentin to the management of community-treated patients with peripheral neuropathic pain. *J Eval Clin Pract*. 2012 Dec;18(6):1170-9.
43. <http://www.infarmed.pt/infomed/inicio.php>
44. [dre.pt/pdf1sdiip/2014/01/02000/0059700703.pdf](http://dre.pt/pdf1sdiip/2014/01/02000/0059700703.pdf)
45. Becker G. Human Capital: A Theoretical and Empirical Analysis, with Special Reference to Education, 2nd. Chapter: Investment in Human Capital: Effects on Earnings. NBER. 1975;13-44.
46. Silva EA, Pinto CG, Sampaio C, Pereira JA, Drummond M, Trindade R. Orientações Metodológicas para Estudos de Avaliação Económica de Medicamentos. INFARMED. 1998.
47. IMS Health. Data on file. 2011-2012.
48. [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/)

# Avaliação do Efeito da Associação Uridina Monofosfato, Ácido Fólico e Vitamina B<sub>12</sub> na Sintomatologia das Neuropatias Periféricas, no Âmbito dos Cuidados de Saúde Primários em Portugal

Pedro Almeida<sup>1</sup>, Luis Negrão<sup>2</sup> em representação do grupo português para o estudo das NP

A dor neuropática (DN) causada pelas neuropatias periféricas (NP) é uma entidade frequente que pode chegar a ser altamente incapacitante e é uma das causas mais frequentes de incapacidade laboral. O primeiro contacto com os doentes com DN é efetuado quase sempre pelos médicos de medicina geral e familiar que prescrevem habitualmente um tratamento sintomático, remetendo para outros especialistas os casos mais complicados ou refratários às terapêuticas efetuadas.

Na fisiopatologia das NP existe sempre uma lesão das células de Schwann produtoras de mielina nos nervos periféricos. A regeneração/proteção das bainhas de mielina após uma lesão nervosa é fundamental no mecanismo de reparação das NP. Os nucleótidos como uridina monofosfato (UMP) demonstraram a sua eficácia no tratamento etiológico da lesão nas bainhas de mielina em diversos modelos experimentais e clínicos. Num estudo de caráter exploratório, aberto, multicêntrico, observacional, com dois meses de seguimento em 212 doentes, foi avaliada a melhoria clínica nos doentes com DN por NP e tratados com uma associação de UMP + ácido fólico + vitamina B<sub>12</sub> (Keltican®). A ferramenta fundamental para a avaliação clínica foi o questionário *painDETECT*. A intensidade da dor avaliada no momento da consulta evoluiu favoravelmente, e diminuiu de forma estatisticamente significativa ( $p < 0,001$ ) em todos os tipos de NP incluídas. A pontuação global da dor avaliada pelo *painDETECT* diminuiu de 17,5 até 8,8 pontos no momento da avaliação final ( $p < 0,001$ ). Os efeitos desta associação (Keltican®) não foram afetados pela neuropatia periférica em causa, idade ou pelo valor de IMC aumentado. Em 77,4% dos doentes reduziu-se/retirou-se a administração de AINE. Em definitiva, a associação UMP + ácido fólico + vitamina B<sub>12</sub> é eficaz na dor neuropática associada às polineuropatias periféricas, e provoca reduções estatisticamente significativas, não só na pontuação total do *painDETECT*, mas também na intensidade e caracterização da dor, zonas afetadas, e permite reduzir a medicação concomitante.

**Palavras-chave:** Neuropatia periférica. Dor neuropática. Nucleótidos. Uridina monofosfato.

## Abstract

Neuropathic pain (NeP) caused by peripheral neuropathies (PN) is a frequent condition that can be highly disabling and is one of the most common causes of labor incapacity. General Practitioners are normally

<sup>1</sup>USF São Simão da Junqueira, ACES Póvoa de Varzim/Vila do Conde Porto, Portugal

<sup>2</sup>Serviço de Neurologia Hospital Universitário de Coimbra Portugal  
E-mail: pedrosalmeida@gmail.com

the first to be visited by NeP patients. They usually prescribe symptomatic treatment, referring to other specialists the more complicated cases or those refractory to the treatment performed. The pathophysiology of PN is always characterized by lesions of the Schwann cells, the myelin-producing cells in the peripheral nerves. The regeneration/protection of the myelin sheath after a nerve lesion is a fundamental element of repair in PNs. Nucleotides, such as uridine monophosphate (UMP), have proven to be efficacious in treating the cause of myelin sheath lesion in several experimental and clinical models. An exploratory, open-label, multicenter, observational, two-month follow-up study was performed, evaluating the clinical improvement in 212 patients with NeP by PNs and treated with a combination of UMP + folic acid + vitamin B<sub>12</sub> (Keltican®). The fundamental tool for clinical assessment was the PainDETECT questionnaire. The pain intensity assessed at the time of consultation progressed favorably and decreased significantly ( $p < 0.001$ ) in all types of NPs included. The global score for the pain assessed by PainDETECT decreased from 17.5 points to 8.8 points at the final evaluation ( $p < 0.001$ ). The effects of this association (Keltican®) were not affected by the peripheral neuropathy concerned, age, or by an increased BMI value. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs were withdrawn, or their use was decreased, in 77.4% of patients. In short, the combination UMP + folic acid + vitamin B<sub>12</sub> is effective in NeP associated with PNs. It leads to statistically significant reductions not only in the total PainDETECT score, but also in the intensity and characterization of pain. In addition, the combination makes it possible to reduce the dose of concomitant medication. (Dor. 2014;22(3):27-32)

Corresponding author: Pedro Almeida, pedrosalmeida@gmail.com

**Key words:** Peripheral neuropathy. Neuropathic pain. Nucleotide. Uridine monophosphate.

## Introdução

A DN, definida como «dor que é consequência direta da lesão ou doença que afeta o sistema somatossensorial<sup>1</sup>» é uma entidade comum. Nos estudos populacionais, a prevalência da dor com características neuropáticas atinge 8%<sup>2,3</sup> incluindo casos ligeiros que não precisam de tratamento sintomático. A causa fundamental da DN são as NP<sup>4</sup> das quais as mais frequentes são as radiculopatias<sup>5</sup>; a polineuropatia diabética<sup>6</sup> e alcoólica; as lesões traumáticas e pós-cirúrgicas dos nervos; as síndromes de compressão do nervo do tipo síndrome do túnel cárpico; herpes *Zoster*; diversos quimioterápicos, etc. Os doentes com DN descrevem muitas vezes a sensação de queimadura, pontadas ou choques; a alodínia e hiperalgesia também não são incomuns. As NP e a DN reduzem a qualidade de vida dos doentes, sendo frequentes as alterações de humor e do sono<sup>7</sup> e são uma das causas mais frequentes de incapacidade laboral<sup>8</sup>. A gestão das NP inclui o tratamento da patologia causal, se conhecida, farmacoterapia sintomática<sup>9</sup>, terapêutica de suporte e motivacional e, por vezes, cirurgia ou técnicas analgésicas complexas<sup>10</sup>. Além da politerapia utilizada no controlo da NP e da DN, a maioria dos doentes recebe numerosos medicamentos para outras múltiplas doenças, tais como anti-hipertensores, antirreumáticos e antidiabéticos. Este problema é agravado nos idosos, nos quais as probabilidades de interações medicamentosas, por vezes extremas, se tornam exponencialmente crescentes<sup>11</sup>. A procura de tratamentos

com reduzida capacidade de provocar interações, com tolerância aceitável por si só e, com a possibilidade de atuar na base da lesão patológica causal da NP, representa uma crescente atividade de pesquisa farmacoterapêutica. O primeiro contacto com doentes com PN é, regra geral, realizado em medicina geral e familiar, onde também se procede à triagem dos doentes. Muitas NP são tratadas numa primeira instância pelo médico de medicina geral e familiar, após diagnóstico puramente clínico. Por outro lado, são relativamente escassas e muito antiquadas, embora meritórias pela qualidade da revista onde foram publicadas, as abordagens<sup>12</sup> em termos de avaliação da eficácia dos nucleótidos de pirimidina no tratamento da PN sob o ponto de vista do médico de medicina geral e familiar. Neste sentido, propusemo-nos realizar uma nova avaliação preliminar num número elevado de doentes sobre a eficácia de uma associação de UMP, vitamina B<sub>12</sub> e ácido fólico, por parte do médico de cuidados primários.

## Doentes e métodos

Num estudo de carácter exploratório, aberto, prospetivo, multicêntrico, observacional, foram incluídos sequencialmente doentes diagnosticados com neuropatia periférica dolorosa, qualquer que fosse a sua génese etiopatogénica. Excluíram-se doentes que poderiam ser intolerantes à associação terapêutica proposta. O estudo realizou-se em 76 centros de cuidados primários, homogénea e geograficamente

distribuídos por Portugal continental e região autónoma da Madeira. O estudo foi aprovado pela agência portuguesa de proteção de dados e de acordo com a ICH-GCP, declaração de Helsínquia e legislação portuguesa relacionada. Atendendo às condicionantes de um estudo exploratório, o objetivo do estudo foi duplo: em primeiro lugar, identificar os tipos de NP que chegavam com maior frequência à consulta do médico de família e, por outro lado, avaliar os efeitos terapêuticos de uma associação, em dose fixa, em cápsulas contendo UMP, 50 mg; vitamina B<sub>12</sub>, 3 µg e ácido fólico, 400 µg (Keltican®), à razão de 1 cápsula/dia, durante 60 dias nos doentes incluídos. O médico tinha plena liberdade para manter o tratamento habitual. Efetuou-se uma avaliação clínica da inclusão transcorridos 60 dias do início. Coincidindo com a visita basal, obteve-se o consentimento informado de cada doente.

Para avaliar a frequência de consulta por PN, elaborou-se uma lista que incluía a neuropatia radicular cervical; neuropatia radicular lombar e lombo-sagrada; ciática; síndromes do túnel cárpico, cubital e tarsico; neuropatias pós-traumáticas; neuropatias diabéticas e alcoólicas; neuropatias herpéticas; neuropatias faciais e uma secção final de variados. O instrumento principal utilizado para a avaliação da dor foi o questionário validado *painDETECT*<sup>4</sup>, questionários de triagem fáceis de utilizar e que podem determinar a prevalência de componentes de dor neuropática, tanto em doentes individuais como em grupos heterogêneos. Foi concluído um questionário *painDETECT* durante a visita inicial e outro coincidente com a visita final. Os objetivos secundários do estudo foi a identificação dos grupos terapêuticos principais envolvidos nas NP, no âmbito dos cuidados de saúde primários (para os quais se elaborou uma lista que incluía AINE, paracetamol, metamizol, gabapentina, pregabalina, antidepressivos, tramadol, morfina ou outros fármacos); tentar estabelecer correlações entre a idade e o tipo de NP e quantificar se a medicação concomitante foi reduzida durante o curso da monitorização.

O cálculo do tamanho da amostra foi determinado, considerando o carácter exploratório do estudo. Para a avaliação do objetivo principal, estudaram-se as diferenças referentes à intensidade da dor e pontuação total, entre a avaliação basal e a avaliação aos 60 dias, foram testadas em termos estatísticos através do teste t para amostras emparelhadas. As diferenças entre as duas avaliações, quanto à evolução da dor e caracterização da dor, foram avaliadas pelo teste de McNemar. Para os objetivos secundários, foram realizadas correlações de Pearson para avaliar a associação entre variáveis do tipo contínuo. Não foi realizada qualquer substituição de valores omissos. Todos os resultados com um valor de *p-value* inferior a

	n	%
Neuropatia radicular lombar/lombo-sagrada	72	34,0
Ciatalgia	58	27,4
Neuropatia radicular cervical	50	23,6
Síndrome túnel cárpico	40	18,9
Neuropatia diabética	26	12,3
Neuropatia pós-herpética	9	4,2
Neuropatia pós-traumática	8	3,8
Outras	7	3,3
Síndrome túnel cubital	6	2,8
Neuropatia alcoólica	3	1,4
Paralisia facial	3	1,4
Síndrome túnel tarsico	2	0,9

0,05 foram considerados estatisticamente significativos. A análise estatística foi realizada utilizando o software SPSS 15.0.

## Resultados

Foram incluídos 227 doentes, dos quais 15 tiveram de ser excluídos. Três doentes não cumpriram os critérios de inclusão, dois doentes não cumpriram o intervalo de 60 dias entre avaliações por defeito e 10 doentes não cumpriram o intervalo por excesso. Ficaram para análise 212 doentes.

### Dados demográficos

Dos 212 doentes analisados, 131 (62,4%) eram do sexo feminino, com uma média de idades de 59,0 ± 14,4 (19-92) anos. O peso médio foi 72,9 ± 11,9 kg e a altura média foi 1,63 ± 0,08 metros. O IMC médio foi 27,3 kg/m<sup>2</sup>. 76,5% dos doentes apresentavam um valor de IMC superior a 25,0 kg/m<sup>2</sup> e 23,5% dos quais com valores acima de 30 kg/m<sup>2</sup>. Em termos de IMC, não se verificam diferenças estatisticamente significativas entre homens e mulheres (*p* = 0,17), nem existe uma associação forte e significativa entre a idade e o valor de IMC (*p* = 0,091).

### Tipo de neuropatias periféricas diagnosticadas

A entidade mais comum foi a neuropatia radicular lombar/lombo-sagrada (34,0%), seguida de ciatalgia (27,4%) e neuropatia radicular cervical (23,6%). Na quadro 1 especificam-se a totalidade das NP diagnosticadas. 21,3% dos doentes sofriam de diabetes *mellitus* e 3,9% manifestavam um consumo exagerado de álcool.

No que respeita ao tratamento das NP, antes da realização da consulta, os medicamentos mais utilizados eram os AINE (77,8%), paracetamol (51,4%) e tramadol (25,5%). 8,5% dos doentes não tomavam qualquer medicação.

### **Intensidade da dor**

De acordo com o questionário *painDETECT*, a intensidade da dor foi avaliada por três itens, intensidade da dor no momento, intensidade da dor mais forte nas últimas semanas e intensidade média da dor nas últimas quatro semanas. Estes itens foram avaliados por escala de 10 pontos, variando entre 1 (dor ausente) e 10 (dor máxima). Aquando da avaliação basal, a média da avaliação intensidade da dor no momento atual foi  $6,6 \pm 2,0$  e na avaliação aos 60 dias passou para  $3,7 \pm 1,8$  ( $p < 0,001$ ). Na avaliação basal, a avaliação média da intensidade da dor mais forte nas semanas anteriores foi  $7,6 \pm 1,8$  e na avaliação dos dois meses, passou para  $4,7 \pm 1,9$  ( $p < 0,001$ ). Relativamente ao último item avaliado, intensidade da dor nas passadas quatro semanas, o valor médio observado na avaliação inicial foi  $6,5 \pm 1,9$ , tendo sido reduzido para  $3,9 \pm 1,7$ , após 60 dias de tratamento ( $p < 0,001$ ).

### **Evolução da dor**

De acordo com o *painDETECT*, os doentes foram avaliados em quatro possíveis perfis: dor constante com ligeiras variações; dor constante com crises de dor; crises de dor sem dor nos intervalos e crises frequentes da dor com dor nos intervalos. Conseguiu-se uma melhoria significativa dos doentes que sofriam de algum dos três perfis de dor citados que apresentavam crises dolorosas ( $p < 0,001$ ), enquanto que os doentes que manifestavam dor constante com escassas variações não conseguiram qualquer melhoria (NS).

### **Caracterização da dor**

De acordo com o *painDETECT*, na avaliação inicial, 25,8% dos doentes tinham uma sensação de queimadura ou ardor muito forte ou forte que foi, na visita final, manifestada em cerca de 12,7% ( $p < 0,001$ ). No que respeita a picada ou formigueiro, era considerada muito forte ou forte em 34,8% dos doentes na visita basal e em 15% na visita final ( $p < 0,001$ ). 38,4% dos doentes manifestavam crises repentinas de dor na zona afetada, descritas como choques elétricos, na visita basal, enquanto que decorrido um período de tratamento, apenas 3% dos doentes os considerava muito fortes ou fortes ( $p < 0,001$ ). 38,9% manifestavam sensação de adormecimento da zona afetada durante a visita basal, contra 4% na visita final ( $p < 0,001$ ). Conseguiram-se reduções similares e sempre

significativas num número de doentes que manifestava dor provocada por um choque superficial (roupa, manta); dor provocada por frio ou calor e dor provocada por pressão, sintomas que poderiam incluir-se sob a denominação de alodinia.

### **Pontuação total da dor**

Com base nos itens de caracterização da dor do *painDETECT*, foi calculado uma pontuação total com limite máximo de 35 pontos, através da soma dos pontos da escala de caracterização de acordo com a seguinte relação:

- Nenhuma, 0 pontos.
- Insignificante, 1 ponto.
- Ligeira, 2 pontos.
- Moderada, 3 pontos.
- Forte, 4 pontos.
- Muito forte, 5 pontos.

A pontuação total média da dor na visita basal foi  $17,5 \pm 5,7$  pontos. Na avaliação dos 60 dias, a pontuação total média da dor diminuiu para  $8,8 \pm 5,2$  pontos ( $p < 0,001$ ). Nos três tipos de neuropatias mais frequentemente diagnosticadas, neuropatia lombar/lombo-sagrada, cialgia e neuropatia radicular, verificou-se uma melhoria similar igual à global, alcançando-se diferenças estatisticamente significativas ( $p < 0,001$ ). Não se verificaram correlações significativas entre a idade dos doentes e a pontuação total da dor ( $p = 0,84$ ) nem entre o IMC e a pontuação total da dor ( $p = 0,055$ ), embora neste caso exista uma clara tendência para uma pior evolução nos doentes com IMC mais elevados.

### **Redução da medicação concomitante**

Numa maioria dos doentes (75,6%), foi reduzida a medicação concomitante. Este valor é transversal a todos os principais diagnósticos. A percentagem de doentes que reduziu a medicação em cada um dos princípios ativos entre a avaliação basal e a avaliação aos 60 dias é apresentada na quadro 2.

O processo de lesão do nervo e a sua ulterior regeneração envolve numerosas interações entre a fibra nervosa, as células de Schwann e a matriz extracelular. Os riscos principais deste processo conhecem-se há décadas. Logo após a axotomia ou da lesão em maior ou menor intensidade do nervo, as extremidades próximas e distais do nervo retraem-se, os axoplasmas diluem-se e as membranas danificadas colapsam. Na semana seguinte à lesão, são recrutados numerosos macrófagos que contribuem para a lise e fagocitose da mielina, para imediatamente se iniciar a proliferação das células de Schwann. Esta proliferação mantém-se durante aproximadamente mais duas semanas, durante as quais as células de Schwann criam um canal para guiar os axónios até ao seu objetivo, a regeneração<sup>13,14</sup>. O contacto entre os axónios em regeneração estimula uma segunda fase de pro-

**Quadro 2.** Percentagem de doentes que reduziu a medicação entre a avaliação basal e a final

	n (%)
AINE	62 (77,4)
Paracetamol	61 (82,3)
Tramadol	19 (79,2)
Antidepressivos	18 (81,8)
Pregabalina	12 (70,6)
Metamizol	9 (100,0)
Gabapentina	16 (85,0)
Morfina	1 (100,0)
Outro opióides	1 (100,0)
Outros	22 (75,9)
Discussão e conclusões	

liferação das células de Schwann, cujo objetivo final é uma fusão anatómica e funcional entre os cones de crescimento axonal, distal e proximal; neste sentido, as células de Schwann do coto distal são essenciais para desenvolver bainhas de mielina anatomicamente completas que podem promover uma regeneração nervosa com sucesso<sup>13</sup>. É essencial que, nas primeiras semanas posteriores à lesão nervosa, as células de Schwann em regeneração tenham as melhores condições ambientais e nutricionais possíveis para desenvolver o enorme trabalho de restaurar a anatomia e função do nervo periférico lesionado. Tendo por objetivo otimizar este mecanismo fisiopatológico natural de recuperação da bainha de mielina da célula de Schwann, os nucleótidos como a citidina e uridina mostraram ser eficazes em diversos estudos de farmacologia, demonstrando que aceleram e reforçam a recuperação do nervo ciático, em animais com lesão experimental<sup>15,16</sup> e inibem a transmissão da dor na medula espinal<sup>17</sup>. Mais recentemente foi demonstrado que os agonistas dos recetores de nucleótidos mostram um potente efeito antinociceptivo em modelos de dor neuropática<sup>18</sup>, e que é a uridina extracelular que interage nos recetores de nucleótidos das células de Schwann, sendo a substância que ativa o mecanismo molecular que induz as alterações do citoesqueleto das células gliais, alteradas nos modelos de neuropatias<sup>19</sup>. A presença do ácido fólico e da vitamina B<sub>12</sub> desempenham um papel importante na aceleração e reforço *in vivo* nestes processos de recuperação celular. Estes resultados experimentais vêm apoiar os estudos clínicos que demonstram a eficácia dos nucleótidos nos vários tipos de NP<sup>12,20-23</sup>.

O nosso estudo, que tinha um caráter exploratório, e cujo objetivo principal era avaliar os tipos de neuropatias que mais comumente chegavam à consulta de medicina geral e familiar, confirmou que os quadros de índole osteoarticular radicular eram os mais frequentes, seguido de compressões nervosas periféricas e polineuropatia diabética. Foram menos frequentes as neuropatias em que o herpes *zoster* ou o álcool foram o principal fator etiológico. Os tratamentos farmacológicos a que foram submetidos os doentes eram numerosos e empíricos na maioria dos casos. Dada a relativamente elevada média de idade dos doentes, com uma alta representação de doentes mais idosos, as consequências do elevado número de efeitos adversos e possíveis interações medicamentosas eram previsíveis. Utilizámos em todos os casos o questionário *painDETECT* que, embora desenhado especificamente para a patologia radicular, oferece um alto grau de confiança e facilidade de utilização nos cuidados de saúde primários, pelo que a sua utilização de forma mais ampla e frequente pode vir a representar uma ferramenta útil no diagnóstico e monitorização da dor decorrente da maioria das NP. O tratamento proposto com a formulação que contém UMP mais vitamina B<sub>12</sub> e ácido fólico, comercializado em Portugal com a designação comercial de Keltican<sup>®</sup> reforça, no nosso estudo, a sua aplicabilidade, permitindo melhorias clinicamente significativas da dor e sintomas associados, em todas as vertentes exploradas pelo *painDETECT*, permitindo também uma redução ou retirada de outros inúmeros medicamentos, sendo previsível a redução do número e intensidade de efeitos secundários e interações medicamentosas que podem originar.

## Bibliografia

1. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*. 2008;70(18):1630-5.
2. Bouhassira D, Lanteri-Minet M, Attal N, et al. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain*. 2008;136(3):380-7.
3. Martyn CN, Hughes RA. Epidemiology of peripheral neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997;62(4):310-8.
4. Hughes RA. Peripheral neuropathy; *BMJ*. 2002;324(7335):466-9.
5. Freynhagen R, Baron R, Gockel U, et al. PainDetect: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin*. 2006;22(10):1911-20.
6. Davies M, Brophy S, Williams R, et al. The prevalence, severity and impact of painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29(7):1518-22.
7. Argoff CE. The coexistence of neuropathic pain, sleep and psychiatric disorders: anovel treatment approach. *Clin J Pain*. 2007;23(1):15-22.
8. McDermott AM, Toelle TR, Rowbotham DJ, et al. The burden of neuropathic pain: results from a cross-sectional survey. *Eur J Pain*. 2006;10(2):127-35.
9. Dworkin RH, O'Connor A, bacjonja M, et al. Pharmacologic management of neuropathic pain:evidence-based recommendations. *Pain*. 2007;132(3):237-51.
10. Cruccu G, Aziz L, García-Larrea L, et al. EFNS guidelines on neurostimulation therapy for neuropathic pain. *Eur J Neurol*.2007;14(9): 952-70.
11. Perucca E, Berlowitz D, Birnbaum A, et al. Pharmacological and clinical aspects of antiepileptic drug use in the elderly. *Epilepsy Research*. 2006;68S:S49-63.

12. Peres-Serra J, Grau-Veciana JM, Barraquer-Bordás L. Therapeutic results of an association of CMP, UTP and vitamin B12 in 50 cases of peripheral neuropathy. *N Engl J Med.* 1972;6(64).
13. Hall SM. Axonal regeneration through acellular muscle grafts. *J Anatomy.* 1997;190:57-71.
14. Son YI, Thompson WJ. Schwann cell process guide regeneration of peripheral axons. *Neuron.* 1995;14:125-32.
15. Wattig B, Schalow G, Heydenreich F, et al. Enhancement of nerve fibre regeneration by nucleotides after peripheral nerve crush damage. *Arzneimittelforschung.* 1992;42:1075-8.
16. Wattig B, Schalow G, Madauss M, et al. Acceleration of nerve and muscle regeneration by administration of nucleotides. *Ata Histochem (Suppl).* 1992;42:333-9.
17. Okada M, Nakagawa T, Minami M, et al. Analgesic effects of intrathecal administration of P2Y nucleotide receptor agonists UTP and UDP in normal and neuropathic pain model in rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002;303:66-73.
18. Andó RD, Mészáros B, Gyires K, et al. A comparative analysis of the activity of ligands acting P2X and P2Y receptor subtypes in models of neuropathic, acute and inflammatory pain. *Br J Pharmacol.* 2010;159:1106-17.
19. Martínez T, Carrascal M, Lamarca A, et al. UTP effects the Schwannoma cell line proteome through P2Y receptors leading to cytoskeletal reorganization. *Proteomics.* 2012;12:145-56.
20. Müller D. Treatment of neuropathic pain syndrome: Results of an open study on the efficacy of a pyrimidine nucleotide preparation. *Fortschr Med Orig.* 2002;120:131-3.
21. Gallai V, Mazzotta G, Montesi S, et al. Effects of uridine in the treatment of diabetic neuropathy: an electrophysiological study. *Ata Neurol Scand.* 1992;86:3-7.
22. Cartier L, Castillo JL, Verdugo R. Effect of the Nucleus CMP Forte in 46 patients with progressive spastic paraparesis. Randomized and blind study. *Rev Med Chil.* 1996;124:583-7.
23. Larm G, Ruckert U. Neurotropic nutrients promote recovery after intervertebral disc operations. *Extrata Ortho.* 2008;2:44-5.

# Nevralgia do Trigémio – Tratamento de Radiocirurgia

Paulo S. Costa

## Resumo

A nevralgia do trigémio caracteriza-se por um síndrome algico severo, tipicamente englobando um ou mais ramos do nervo trigémio. O diagnóstico diferencial com outras entidades patológicas é fundamental para uma correta abordagem terapêutica.

A estratégia medicamentosa constitui uma das primeiras formas de tratamento deste síndrome, sendo contudo a recidiva dolorosa frequente e, invariavelmente, conduzindo à procura de outras soluções terapêuticas. A radiocirurgia constitui hoje uma das abordagens de tratamento mais eficazes e com menor morbidade associada ao procedimento sendo atualmente, por estes motivos, opção terapêutica de primeira escolha no contexto desta entidade clínica.

**Palavras-chave:** Nevralgia. Radiocirurgia.

## Abstract

Trigeminal neuralgia is a severe pain syndrome, typically involving one or more trigeminal branches. Differential diagnosis with other clinical entities is essential in order to choose the appropriate treatment option. Medical treatment is usually the first line of therapy, but often with limited success since recurrence rates are relatively high, invariably leading to other treatment options. Radiosurgery is actually one of the most preferred treatment solutions since it allies high efficacy rates to low associated complications, motivating both clinicians and patients to prefer this treatment approach. (Dor. 2014;22(3):33-6)

Corresponding author: Paulo S. Costa, paulo.serafim@gmail.com

**Key words:** Neuralgia. Radiosurgery.

A nevralgia do trigémio caracteriza-se tipicamente por uma dor lancinante com caráter paroxístico que se distribui englobando um ou mais ramos do nervo trigémio, sendo quase exclusivamente unilateral e recorrente.

Nesse âmbito, a dor surge num contexto de normalidade neurológica, sendo que tal quadro associado a uma perda de sensibilidade focal está normalmente associada a outros tipos de etiologia.

Em relação a fatores epidemiológicos, está atualmente descrita a existência de uma relação entre sexo masculino e feminino de 2:3.

Quanto à distribuição por grupos etários, a faixa mais frequentemente associada ao início dos sintomas situa-se pela 6.<sup>a</sup> década de vida, embora estejam descritos casos em todas as idades.

Relativamente à sua génese, existem ainda questões em aberto quanto ao mecanismo subjacente ao fenómeno doloroso. Uma das mais frequentes explicações considera que a génese deste síndrome doloroso pode estar em associação com a lesão periférica do nervo trigémio, que aumenta a transmissão nervosa entre os axónios aferentes desmielinizados e os axónios não completamente desmielinizados, em associação com a falência dos mecanismos centrais de inibição que poderão também desempenhar um papel determinante na sua etiopatogenia.

É atualmente também considerada a origem deste síndrome como frequentemente associada à existência de um contacto vascular entre uma artéria ou veia e o nervo trigémio na zona de entrada de raiz no tronco cerebral. Este contexto é considerado como uma das hipóteses mais comuns da etiologia desta entidade patológica, correlacionando de forma causal a compressão nervosa de origem vascular e a génese da nevralgia.

Este síndrome caracteriza-se também por poder ser despoletado por vários estímulos, sendo o toque e a vibração frequentemente associados ao seu início. Os episódios têm tendência a ser inicialmente autolimitados mas, ao longo do tempo, os períodos de remissão dolorosa tornam-se mais curtos e a severidade algica tende a ser crescente.

Embora o estudo imagiológico seja de grande importância no esclarecimento da etiologia do quadro algico, adquire particular importância a realização de uma ressonância magnética cerebral, com e sem contraste, no sentido de excluir a presença de neofomações tumorais, malformações artério-venosas ou esclerose múltipla, entre outras patologias (deposição amilóide, compressão óssea, pós enfarte), e que poderão constituir diagnósticos diferenciais a excluir com a nevralgia do trigémio e dos quais se devem ainda destacar:

- Síndromes algicas atípicos faciais.
- Nevralgias pós-herpéticas.
- Arterite temporal.
- Disfunções da articulação temporo-mandibular.
- Patologia dentária.
- Outras nevralgias (gânglio eseno-palatino, glossofaríngea).

A sua abordagem inicial passa invariavelmente pela terapêutica médica. O objetivo desta abordagem de tratamento passa pela redução do quadro algico. O fármaco mais frequentemente utilizado é a carbamazepina, ou um dos seus derivados, estando também descritos benefícios com a gabapentina e o baclofeno. Outros anticonvulsivantes, tais como a fenitoína demonstraram também eficácia terapêutica em algumas situações.

Contudo, a recidiva do quadro algico na maioria dos doentes obriga a considerar outras opções de tratamento, entre as quais se destacam inúmeros tipos de abordagem cirúrgica que foram sendo desenvolvidos ao longo dos tempos, fundamentalmente para poderem dar resposta às situações de insucesso na terapêutica medicamentosa, ou quando esta se associa a efeitos laterais adversos de difícil controlo. Neste contexto, adquire particular importância a exclusão de causas de provável compressão nervosa (tumoral, vascular ou outras).

A utilização de soluções invasivas para o tratamento desta entidade clínica têm sido desenvolvidas ao longo da história, destacando-se a radiofrequência, a rizotomia percutânea, a rizólise com glicerol, a micro-compressão com balão, ou ainda o bloqueio nervoso periférico. É no entanto a descompressão microvascular destinada a remover a causa etiológica do síndrome algico ou ainda a manipulação nervosa (rizólise com glicerol) que revelaram ao longo dos tempos taxas de sucesso assinaláveis (> 90% de taxa de sucesso inicial), descendo para valores de aproximadamente 64% aos 10 anos, estando

contudo descritas taxas de disestesias faciais de aproximadamente 7% pós terapêutica, e uma taxa de mortalidade associada de 0,5%.

Contudo, e apesar das elevadas taxas de controlo inicial atribuídas às várias técnicas cirúrgicas, a maioria da comunidade médica opta por estratégias mais conservadoras em virtude do potencial de risco associado às complicações cirúrgicas decorrentes deste tipo de abordagens, em que se destacam a perda de sensibilidade facial ou ainda as crises recorrentes dolorosas, mesmo após abordagem cirúrgica clinicamente bem sucedida.

Embora se tenha assistido ao longo dos últimos tempos a um sucesso moderado destas modalidades de tratamento, temos vindo a verificar um aumento das taxas de recorrência dolorosa, fundamentalmente em escalões etários mais idosos, o que invariavelmente leva à escolha criteriosa da modalidade terapêutica que melhor se adapta ao doente em concreto.

É neste contexto que surge a radiocirurgia com intuito ablativo, cujo efeito terapêutico assenta na lesão axonal sem oclusão vascular ou trombose, tipicamente num período de aproximadamente seis meses, e que adquire, pela relativa facilidade de execução e ausência de invasão intracraniana aliada às elevadas taxas de sucesso terapêutico, uma elevada adesão como modalidade terapêutica de eleição no contexto do síndrome algico associado à nevralgia do trigémio.

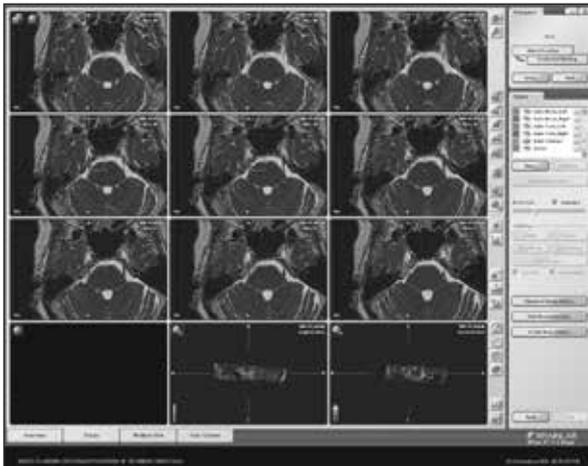
Inúmeras séries publicadas referem excelentes resultados com taxas de sucesso iniciais de aproximadamente 85%, tendo a maioria dos doentes abandonado qualquer tipo de terapêutica médica antiálgica previamente em curso, e em que a maioria destes doentes referiu alívio sintomático nas primeiras três semanas após a realização do procedimento radiocirúrgico.

Aproximadamente 15% dos doentes apresenta recorrência algica cerca de 15 meses após o tratamento, estando também descritas, em várias séries, alterações da sensibilidade cutânea tais como hipostesias ou parestesias em 9% dos casos tratados.

Assim, estão descritos vários fatores preditivos de sucesso terapêutico dos quais se destacam:

- Ausência de esclerose múltipla.
- Dose mais elevada de radiação utilizada.
- Ausência de manipulação cirúrgica prévia.
- Síndrome algico típico.
- Isocentro terapêutico dosimétrico na emergência do tronco cerebral.

A recorrência do quadro algico pós radiocirurgia constitui ainda hoje um dos principais pontos de preocupação no contexto desta entidade clínica. De acordo com as várias séries publicadas varia de 3-21%, sendo que ainda hoje não se encontra claramente definida a base fisiopatológica deste tipo de recorrência. Neste contexto, o retratamento constitui a opção de eleição,



**Figura 1.** Planeamento dosimétrico.



**Figura 2.** Pormenor planeamento dosimétrico.

estando descritas taxas de sucesso neste grupo de aproximadamente 50-60%, sendo este segundo procedimento normalmente efetuado cerca de 20 meses após o primeiro tratamento.

As complicações mais frequentemente associadas a esta terapêutica estão ligadas ao surgimento de sintomas relacionados com a lesão do nervo trigémio, entre as quais se destacam as alterações da sensibilidade facial tais como parestesias ou hipostesias faciais.

Em conclusão, a radiocirurgia no tratamento da nevralgia do trigémio como técnica de tratamento sem risco de mortalidade associado, e com baixa probabilidade de alterações sensitivas, mesmo após realização de um segundo episódio de tratamento, adquire um papel de protagonismo dentro das opções terapêuticas a considerar numa primeira linha de abordagem no tratamento desta entidade patológica,

constituindo fatores adicionais de ponderação para a sua escolha:

- Idade do doente.
- Estado geral do doente.
- Presença ou ausência de esclerose múltipla.
- Presença ou ausência de contacto/compressão vascular.
- Intervenções cirúrgicas prévias (tipo e resposta obtida).
- Severidade do quadro algíco instalado.

Sendo estes fatores determinantes em associação com a experiência da equipa multidisciplinar na escolha da melhor opção de tratamento para esta entidade patológica.

### Bibliografia

- Alpert TE, Chung CT, Mitchell LT, et al. Gamma knife surgery for trigeminal neuralgia: improved initial response with two isocenters and increasing dose. *J Neurosurg.* 2005;102 Suppl:185-8.
- Azar M, Yahyavi ST, Bitaraf MA, et al. Gammaknife radiosurgery in patients with trigeminal neuralgia: quality of life, outcomes, and complications. *Clin Neurol Neurosurg.* 2009;111:174-8.
- Balamucki CJ, Stieber VW, Ellis TL, et al. Does dose rate affect efficacy? The outcomes of 256 gamma knife surgery procedures for trigeminal neuralgia and other types of facial pain as they relate to the half-life of cobalt. *J Neurosurg.* 2006;105:730-5.
- Barker FG, 2nd, Jannetta PJ, Bissonette DJ, Larkins MV, Jho HD. The long-term outcome of microvascular decompression for trigeminal neuralgia. *N Engl J Med.* 1996;334:1077-83.
- Belber CJ, Rak RA. Balloon compression rhizolysis in the surgical management of trigeminal neuralgia. *Neurosurgery.* 1987;20:908-13.
- Brisman R. Gamma knife radiosurgery for primary management for trigeminal neuralgia. *J Neurosurg.* 2000;93 Suppl 3:159-61.
- Brisman R. Gamma knife surgery with a dose of 75 to 76.8 Gray for trigeminal neuralgia. *J Neurosurg.* 2004;100:848-54.
- Brisman R, Khandji AG, Mooij RB. Trigeminal Nerve-Blood Vessel Relationship as Revealed by High-resolution Magnetic Resonance Imaging and Its Effect on Pain Relief after Gamma Knife Radiosurgery for Trigeminal Neuralgia. *Neurosurgery.* 2002;50:1261-6; discussion 1266-7.
- Chen JC, Greathouse HE, Girvigian MR, Miller MJ, Liu A, Rahimian J. Prognostic factors for radiosurgery treatment of trigeminal neuralgia. *Neurosurgery.* 2008;62 Suppl 5:A53-60; discussion A60-61.
- Cheshire WP. Trigeminal neuralgia: diagnosis and treatment. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2005;5:79-85.
- Cruccu G, Gronseth G, Alksne J, et al. AAN-EFNS guidelines on trigeminal neuralgia management. *Eur J Neurol.* 2008;15:1013-28.



**Figura 3.** Reconstrução 3D com feixes de tratamento.

- Dellaretti M, Reynolds N, Touzet G, et al. Clinical outcomes after Gamma Knife surgery for idiopathic trigeminal neuralgia: review of 76 consecutive cases. *J Neurosurg.* 2008;109 Suppl:173-8.
- Devor M, Amir R, Rappaport ZH. Pathophysiology of trigeminal neuralgia: the ignition hypothesis. *Clin J Pain.* 2002;18:4-13.
- Devor M, Govrin-Lippmann R, Rappaport ZH. Mechanism of trigeminal neuralgia: an ultrastructural analysis of trigeminal root specimens obtained during microvascular decompression surgery. *J Neurosurg.* 2002;96:532-43.
- Dhople A, Kwok Y, Chin L, et al. Efficacy and quality of life outcomes in patients with atypical trigeminal neuralgia treated with gamma-knife radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;69:397-403.
- Frighetto L, De Salles AA, Smith ZA, Goss B, Selch M, Solberg T. Noninvasive linear accelerator radiosurgery as the primary treatment for trigeminal neuralgia. *Neurology.* 2004;62:660-2.
- Gellner V, Kurschel S, Kreil W, Holl EM, Ofner-Kopeinig P, Unger F. Recurrent trigeminal neuralgia: long term outcome of repeat gamma knife radiosurgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79:1405-7.
- Gerbi BJ, Higgins PD, Cho KH, Hall WA. Linac-based stereotactic radiosurgery for treatment of trigeminal neuralgia. *J Appl Clin Med Phys.* 2004;5:80-92.
- Guo S, Chao ST, Reuther AM, Barnett GH, Suh JH. Review of the treatment of trigeminal neuralgia with gamma knife radiosurgery. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2008;86:135-46.
- Hasegawa T, Kondziolka D, Spiro R, Flickinger JC, Lunsford LD. Repeat radiosurgery for refractory trigeminal neuralgia. *Neurosurgery.* 2002;50:494-500; discussion 500-2.
- Hayashi M: Trigeminal neuralgia. *Prog Neurol Surg.* 2009;22:182-90.
- Herman JM, Petit JH, Amin P, Kwok Y, Dutta PR, Chin LS. Repeat gamma knife radiosurgery for refractory or recurrent trigeminal neuralgia: treatment outcomes and quality-of-life assessment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;59:112-6.
- Jawahar A, Kondziolka D, Kanal E, Bissonette DJ, Lunsford LD. Imaging the trigeminal nerve and pons before and after surgical intervention for trigeminal neuralgia. *Neurosurgery.* 2001;48:101-6; discussion 106-7.
- Joffroy A, Levivier M, Massager N. Trigeminal neuralgia. Pathophysiology and treatment. *Ata Neurol Belg.* 2001;101:20-5.
- Kang JH, Yoon YS, Kang DW, Chung SS, Chang JW. Gamma knife radiosurgery for medically refractory idiopathic trigeminal neuralgia. *Ata Neurochir.* 2008;Suppl 101:35-8.
- Keep MF, DeMare PA, Ashby LS. Gamma knife surgery for refractory postherpetic trigeminal neuralgia: targeting in one session both the retrogasserian trigeminal nerve and the centromedian nucleus of the thalamus. *J Neurosurg.* 2005;Suppl 102:276-82.
- Kondziolka D, Lunsford LD, Flickinger JC. Stereotactic radiosurgery for the treatment of trigeminal neuralgia. *Clin J Pain.* 2002;18:42-7.
- Kondziolka D, Lunsford LD, Flickinger JC, et al. Stereotactic radiosurgery for trigeminal neuralgia: a multiinstitutional study using the gamma unit. *J Neurosurg.* 1996;84:940-5.
- Lee KH, Chang JW, Park YG, Chung SS. Microvascular decompression and percutaneous rhizotomy in trigeminal neuralgia. *Stereotact Funct Neurosurg.* 1997;68:196-9.
- Li K, Ma L. Selective source blocking for Gamma Knife radiosurgery of trigeminal neuralgia based on analytical dose modelling. *Phys Med Biol.* 2004;49:3455-63.
- Lim M, Villavicencio AT, Burneikiene S, et al. CyberKnife radiosurgery for idiopathic trigeminal neuralgia. *Neurosurg Focus.* 2005;18:E9.
- Little AS, Shetter AG, Shetter ME, Bay C, Rogers CL. Long-term pain response and quality of life in patients with typical trigeminal neuralgia treated with gamma knife stereotactic radiosurgery. *Neurosurgery.* 2008;63:915-23; discussion 923-4.
- Longhi M, Rizzo P, Nicolato A, Foroni R, Reggion M, Gerosa M. Gamma knife radiosurgery for trigeminal neuralgia: results and potentially predictive parameters--part I: Idiopathic trigeminal neuralgia. *Neurosurgery.* 2007;61:1254-60; discussion 1260-1.
- Lopez BC, Hamlyn PJ, Zakrzewska JM. Systematic review of ablative neurosurgical techniques for the treatment of trigeminal neuralgia. *Neurosurgery.* 2004;54:973-82; discussion 982-3.
- Pollock BE, Ecker RD. A prospective cost-effectiveness study of trigeminal neuralgia surgery. *Clin J Pain.* 2005;21:317-22.
- Pollock BE, Foote RL, Link MJ, Stafford SL, Brown PD, Schomberg PJ. Repeat radiosurgery for idiopathic trigeminal neuralgia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;61:192-5.
- Pollock BE, Foote RL, Stafford SL, Link MJ, Gorman DA, Schomberg PJ. Results of repeated gamma knife radiosurgery for medically unresponsive trigeminal neuralgia. *J Neurosurg.* 2000;93:Suppl 3:162-4.
- Pollock BE, Phuong LK, Foote RL, Stafford SL, Gorman DA. High-dose trigeminal neuralgia radiosurgery associated with increased risk of trigeminal nerve dysfunction. *Neurosurgery.* 2001;49:58-62; discussion 62-4.
- Pollock BE, Phuong LK, Gorman DA, Foote RL, Stafford SL. Stereotactic radiosurgery for idiopathic trigeminal neuralgia. *J Neurosurg.* 2002;97:347-53.
- Regis J. High-dose trigeminal neuralgia radiosurgery associated with increased risk of trigeminal nerve dysfunction. *Neurosurgery.* 2002;50:1401-2; author reply 1402-3.
- Regis J, Metellus P, Dufour H, et al. Long-term outcome after gamma knife surgery for secondary trigeminal neuralgia. *J Neurosurg.* 2001;95:199-205.
- Regis J, Metellus P, Hayashi M, Roussel P, Donnet A, Bille-Turc F. Prospective controlled trial of gamma knife surgery for essential trigeminal neuralgia. *J Neurosurg.* 2006;104:913-24.