

Editorial	3
Mensagem do Presidente da APED	4
Considerações sobre a Utilização de Opioides no Tratamento da Dor Crónica não Oncológica em Pacientes com Antecedentes de Perturbação de uso de Substâncias	5
Dor Crónica, Analgésicos Opioides e Insuficiência Hepática – que Opções?	13
Nevralgia do Trigêmeo – Experiência de um Ano no Centro Multidisciplinar de Dor do Hospital Garcia de Orta	18
Eficácia da Acupunctura na Disfunção Temporomandibular – Revisão da Literatura	26
Mecanismos Patofisiológicos da Cistite Intersticial/Síndrome Dolorosa Vesical (CI/SDV)	33



Director da revista

Sílvia Vaz Serra

Editores

Eunice Silva

Sara Santos

Teresa Fontinhas

Editorial Sílvia Vaz Serra	3
Mensagem do Presidente da APED Ana Pedro	4
Considerações sobre a Utilização de Opioides no Tratamento da Dor Crónica não Oncológica em Pacientes com Antecedentes de Perturbação de uso de Substâncias Joana Gomes, André Sousa, Diana Durães e Hugo Afonso	5
Dor Crónica, Analgésicos Opioides e Insuficiência Hepática – que Opções? Joana Azevedo, Rita Regufe, Tiago Taleço e João Silva Duarte	13
Nevralgia do Trigêmeo – Experiência de um Ano no Centro Multidisciplinar de Dor do Hospital Garcia de Orta Ana Rita Vieira, Manuel Pedro Silva e Beatriz Craveiro Lopes	18
Eficácia da Acupunctura na Disfunção Temporomandibular – Revisão da Literatura Maria Pais Carvalho, António Encarnação, Irina Peixoto, Pedro Teixeira, Mário Ferreira Vaz, Nelson Albuquerque, Bruno Silva Lopes e Jorge Caldas	26
Mecanismos Patofisiológicos da Cistite Intersticial/ Síndrome Doloroso Vesical (CI/SDV) André Canelas, Marisa Violante e Célia Duarte Cruz	33

Ilustração da capa: Maria Clara Gonçalves Morais Rodrigues



NORMAS DE PUBLICAÇÃO

1. A Revista «DOR» considerará, para publicação, trabalhos científicos relacionados com a dor em qualquer das suas vertentes, aguda ou crónica e, de uma forma geral, com todos os assuntos que interessem à dor ou que com ela se relacionem, como o seu estudo, o seu tratamento ou a simples reflexão sobre a sua problemática. A Revista «DOR» deseja ser o órgão de expressão de todos os profissionais interessados no tema da dor.

2. Os trabalhos deverão ser enviados em disquete, CD, DVD, ZIP o JAZZ para a seguinte morada:

Permanyer Portugal
Av. Duque d'Ávila, 92, 7.º Esq.
1050-084 Lisboa

ou, em alternativa, por e-mail:
permanyer.portugal@permanyer.com

3. A Revista «DOR» incluirá, para além de artigos de autores convidados e sempre que o seu espaço o permitir, as seguintes secções: ORIGINALS - Trabalhos potencialmente de investigação básica ou clínica, bem como outros aportes originais sobre etiologia, fisiopatologia, epidemiologia, diagnóstico e tratamento da dor; NOTAS CLÍNICAS - Descrição de casos clínicos importantes; ARTIGOS DE OPINIÃO - assuntos que interessem à dor e sua organização, ensino, difusão ou estratégias de planeamento; CARTAS AO DIRECTOR - inserção de

objecções ou comentários referentes a artigos publicados na Revista «DOR», bem como observações ou experiências que possam facilmente ser resumidas; a Revista «DOR» incluirá outras secções, como: editorial, boletim informativo aos sócios (sempre que se justificar) e ainda a reprodução de conferências, protocolos e novidades terapêuticas que o Conselho Editorial entenda merecedores de publicação.

4. Os textos deverão ser escritos configurando as páginas para A4, numerando-as no topo superior direito, utilizando letra Times tamanho 12 com espaços de 1.5 e incluindo as respectivas figuras e gráficos, devidamente legendadas, no texto ou em separado, mencionando o local da sua inclusão.

5. Os trabalhos deverão mencionar o título, nome e apelido dos autores e um endereço. Deverão ainda incluir um resumo em português e inglês e mencionar as palavras-chaves.

6. Todos os artigos deverão incluir a bibliografia relacionada como os trabalhos citados e a respectiva chamada no local correspondente do texto.

7. A decisão de publicação é da exclusiva responsabilidade do Conselho Editorial, sendo levada em consideração a qualidade do trabalho e a oportunidade da sua publicação.

Currículo do autor da capa:

Maria Clara Gonçalves Morais Rodrigues nasceu a 06/07/1956. Após a licenciatura em medicina em 1979, inicia o internato na especialidade de ginecologia/obstetrícia nos HUC. Exerce funções de assistente graduada no serviço de obstetrícia dos CHUC. Desde cedo, interessou-se pela pintura, mas a sua atividade profissional não permitiu que frequentasse com frequência aulas de pintura. Quando finalmente conseguiu, iniciou aulas com o professor António Valente, inicialmente na universidade Vasco da Gama e ultimamente no seu *atelier*. De uma maneira um tanto irregular, por motivos que lhe são alheios, tem frequentado as aulas/tertúlias de pintura onde progressivamente adquiriu novas técnicas. Participou em várias exposições coletivas.



PERMANYER PORTUGAL
www.permanyer.com

© 2017 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-17364/2000

Ref.: 4073AP172



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

Ana Pedro

Cheios de energia!

Em março falei-vos dos projetos já realizados e daqueles que nos propúnhamos a concretizar. Desta feita, escrevo a mensagem do presidente em dezembro, momento de reflexão e balanço, assim como de renovação de votos de intenção de concretizar novos projetos no ano que espereita ao virar da esquina!

A 8 de junho realizou-se mais uma edição do *workshop* «**Opioides em Situações Clínicas Complexas**». Foi um evento muito participado e enriquecido pela troca de experiências, promovida pela discussão de casos clínicos ilustrativos das dificuldades com que nos deparamos no dia a dia. Também a 8 de junho, mas de 2018 e no Porto, realizaremos mais uma edição deste *workshop*, agora com o tema «**Opioides – Saber Usar**», em que se pretende dotar quem nele participe dos conhecimentos necessários ao início/rotação de terapêutica com opioides.

A comemoração do aniversário da APED decorreu a 8 de junho com a exposição e entrega das fotografias vencedoras do concurso «**Viver sem Dor**». A todos os vencedores os nossos parabéns! Em 2018 haverá uma nova edição do concurso de fotografia. Preparem as vossas máquinhas!

Em junho foi aprovado o Programa Nacional para a Prevenção e Controlo da Dor, fruto do trabalho realizado na Direção-Geral de Saúde pelo Núcleo Coordenador, no qual a APED está representada, que dará continuidade aos planos e programas anteriores.

Em setembro, numa iniciativa inédita promovida pela European Pain Federation (EFIC), foi proporcionada uma viagem a bordo do veleiro Artemis a 27 jovens investigadores/clínicos, os «**Embaixadores da Dor**», em representação dos vários capítulos europeus. A Dra. Ana Rita Vieira, «embaixadora da APED», aceitou com entusiasmo o desafio de estabelecer contactos, formar redes de trabalho e participar em grupos de trabalho com vista a estabelecer *guidelines* e *task forces* relevantes para a EFIC. Leiam o «**Diário de Bordo de uma Marinheira Portuguesa**» em www.aped-dor.com. Vale a pena!

Em outubro teve lugar o **Simposium de Dor Pós-Cirúrgica**. Através de um programa multidisciplinar, abordou as facetas aguda e crónica deste tipo de dor que, pese embora os avanços da medicina, continua a ter elevada prevalência em todo o mundo.

A assinalar a comemoração do Dia Nacional de Luta Contra a Dor, a 20 de outubro, foi inaugurada, no Hospital Pediátrico de Coimbra, a exposição «**Desenhos da Minha Dor**». Dirigida tanto a profissionais de saúde como ao público em geral, aborda as várias particularidades da dor neste grupo etário tão especial, artisticamente ilustrada por desenhos apresentados ao longo dos anos no concurso «**Vou Desenhar a Minha Dor**». Integrando o evento foram ainda entregues os prémios de mais uma edição deste concurso. A APED felicita os vencedores e agradece profundamente a todos os «pequenos» participantes.

Em Leiria, a 21 de outubro, assistimos ao nascimento de mais uma associação de pessoas com dor, «**Da Dor Para A Dor**», à qual desejamos o maior sucesso na prossecução dos seus objetivos. O apoio da APED a todas as associações deste cariz manifestou-se também na participação no evento realizado pela Força 3P e na comemoração do 12º aniversário da Associação de Doentes de Dor Crónica dos Açores (ADD-CA). Em 2018 apoiaremos a construção de uma *network* de associações de pessoas com dor, potenciando a visibilidade das suas ações individuais.

Foi um ano muito intenso no estreitar de relações com outras associações científicas nacionais e internacionais, através da participação ativa em congressos e jornadas, nomeadamente da Sociedade Portuguesa de Anestesiologia (SPA), Sociedade Portuguesa de Medicina Física e de Reabilitação (SPMFR), Sociedade Portuguesa de Disfunção Temporomandibular e Dor Orofacial (SPDOF), Sociedade Espanhola de Dor (SED), EFIC, Sociedade Brasileira para o Estudo da Dor (SBED) e Federação Latino-americana de Associações para o Estudo da Dor (FEDE-LAT), entre outras

Como tem sido habitual, a APED participou com quatro palestrantes na Reunião Iberoamericana de Dor (RIAD), realizada em outubro na Bolívia.

Também em outubro, mas de 2018, será nossa a responsabilidade de realizar a 16ª edição desta reunião internacional, à qual associaremos o 6º Congresso da APED. A responsabilidade é grande mas tentaremos que seja o evento mais significativo na área da dor do ano que vem!

Feliz Natal!

Editorial

Sílvia Vaz Serra

Pensar, ainda assim, é agir. Só no devaneio absoluto, onde nada de ativo intervém, onde por fim até a nossa consciência de nós mesmos se atola num lodo – só aí, nesse morno e húmido não-ser, a abolição da ação competentemente se atinge.»¹

Não se pode escamotear a prevalência de dor crónica em pacientes com perturbação de uso de substâncias nem do seu subtratamento. Neste excelente artigo, os autores analisam os potenciais problemas decorrentes da prescrição de opioides nesta população, sinalizando as preocupações relativas ao *reward*, e fornecem um guia clínico para a utilização deste grupo terapêutico no tratamento da dor crónica em pacientes com história de adição. É sublinhada a importância do não tratamento da dor ou subtratamento da mesma como fator crítico para a recidiva destes pacientes. É relevante a leitura deste texto.

«Nenhum problema tem solução. Nenhum de nós desata o nó górdio; todos nós ou desistimos ou o cortamos. Resolvemos bruscamente, com o sentimento, os problemas da inteligência, e fazemo-lo ou por cansaço de pensar, ou por timidez de tirar conclusões, ou pela necessidade absurda de encontrar um apoio, ou pelo impulso gregário de regressar aos outros e à vida.»¹

O tratamento da dor é um desafio nos doentes com cirrose hepática, sendo frequente a ocorrência de reações adversas desencadeadas pelos analgésicos opioides. Neste texto é descrita a importância do conhecimento das propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas dos diferentes opioides, sendo essencial uma monitorização cuidadosa e uma adequação da posologia. Os autores salientam a necessidade de mais investigação como forma de estabelecimento de diretrizes para o ajuste terapêutico necessário nesta situação clínica. É feita a caracterização de cada um dos fármacos passíveis, ou não, de serem prescritos, de forma a fornecer um tratamento individualizado e otimizado e minimizando os possíveis efeitos adversos. De importante interesse prático.

«Como nunca podemos conhecer todos os elementos de uma questão, nunca a podemos resolver.»¹

Num importante artigo de revisão, os autores apresentam a revisão bibliográfica da epidemiologia, anatomia clínica relevante, etiologia e fisiopatologia,

diagnóstico e tratamento da nevralgia do trigémeo, baseada na evidência disponível e nos dados extraídos da análise retrospectiva da casuística dos doentes seguidos pelo Centro Multidisciplinar de Dor do Hospital Garcia de Orta. É assinalada a importância de um diagnóstico correto e precoce, e são abordadas as várias opções terapêuticas. A intervenção psicológica, a par das intervenções farmacológicas e cirúrgicas, é considerada imprescindível, dado o grande impacto negativo na qualidade de vida. A reter.

«Para atingir a verdade faltam-nos dados que bastem, e processos intelectuais que esgotem a interpretação desses dados.»¹

Tendo como ponto de partida a revisão da literatura, os autores elaboram um texto que tem como objetivo a revisão da eficácia da acupuntura no tratamento da disfunção da articulação temporomandibular. Evidenciam que a acupuntura é uma técnica explicada à luz dos conhecimentos médicos ocidentais e com importância terapêutica crescente. Apesar dos resultados considerados promissores, alguns autores reforçam a necessidade de ensaios clínicos com melhores metodologias (protocolos de tratamentos bem definidos e medidas de avaliação uniformizadas) e maiores amostragens de doentes. Concluem, salientando que a acupuntura é um tratamento eficaz no controlo algico da disfunção temporomandibular, essencialmente a de origem miofascial e com baixa incidência de efeitos adversos. Mais uma «arma» terapêutica disponível e a implementar.

Neste pertinente artigo, os autores reveem a evidência do papel do sistema nervoso simpático na patofisiologia da cistite intersticial/síndrome dolorosa vesical. Nos trabalhos analisados, o sistema nervoso simpático surge como um dos principais contribuidores e a sua influência, comprovada experimentalmente, poderá estar subjacente, pelo menos em parte, às múltiplas queixas reportadas por estes doentes, nomeadamente a dor. É realçada a necessidade de investigação adicional a nível translacional, combinando o uso de modelos animais de doença e estudos clínicos, com a finalidade não apenas da identificação do evento desencadeador da hiperatividade simpática mas também do desenvolvimento de estratégias terapêuticas inovadoras mais eficazes.

«Tudo quanto o homem expõe ou exprime é uma nota à margem de um texto apagado de todo. Mais ou menos, pelo sentido da nota, tiramos o sentido que havia de ser o do texto, mas fica sempre uma dúvida, e os sentidos possíveis são muitos.»¹

¹Trechos de «O livro do desassossego» de Fernando Pessoa.

Considerações sobre a Utilização de Opioides no Tratamento da Dor Crónica não Oncológica em Pacientes com Antecedentes de Perturbação de uso de Substâncias

Joana Gomes, André Sousa, Diana Durães e Hugo Afonso

Resumo

A dor e a adição são duas comorbilidades que podem ocorrer em associação. A dor crónica é muito comum em pacientes com perturbação de uso de substâncias (PUS) e complica o esforço destes pacientes para manterem o processo de recuperação. Por outro lado, o tratamento da adição ativa é crítico para o tratamento eficaz da dor crónica. A utilização de opioides para o tratamento da dor em pacientes com PUS levanta problemas clínicos e éticos complexos. Este artigo analisa os potenciais problemas decorrentes da prescrição de opioides nesta população, fornecendo um guia clínico para a utilização destes analgésicos no tratamento da dor crónica em pacientes com história de adição.

Palavras-chave: Dor crónica. Perturbação de uso de substâncias. Adição. Opioides. Tratamento de manutenção opioide. Metadona. Buprenorfina, recompensa.

Abstract

Pain and addiction are two co-morbidities that can occur in association. Chronic pain is very common in patients with Substance Use Disorders (SUD) and complicates the effort of these patients to maintain the recovery process. On the other hand, active addiction treatment is critical for the effective treatment of chronic pain. The use of opioids for the treatment of pain in patients with SUD, raises complex clinical and ethical problems. This article analyzes the potential problems arising from the prescription of opioids in this population, providing a clinical guide for the use of these analgesics in the treatment of chronic pain in patients with a history of addiction. (Dor. 2017;25(4):5-12)

Corresponding author: Joana Gomes, joanaraquelpgomes@gmail.com

Key words: Chronic pain. Substance Use Disorders. Addiction. Opioids. Opioid Maintenance Treatment. Methadone. Buprenorphine. Reward.

Introdução

Ao longo dos últimos 20 anos, tem existido um aumento significativo da prescrição de opioides na dor crónica não oncológica¹. O tratamento eficaz da dor pode incluir a prescrição de me-

dicação com potencial de abuso, tal como os opioides, que permanecem a classe mais potente de analgésicos disponíveis². O tratamento da dor crónica com opioides nos pacientes com antecedentes de Perturbação de Uso de Substâncias (PUS), quer esteja ativa ou em remissão, levanta problemas clínicos e éticos complexos que resultam numa confluência de fatores. A preocupação de que o paciente recidive no decurso da terapêutica crónica com opioides, aliada ao treino insuficiente dos clínicos no tratamento da adição contribuem para a dificuldade na abordagem da dor crónica nesta população³. Muitos médicos admitem não se sentirem sufi-

Interno de Formação Específica de Psiquiatria
Departamento de Psiquiatria e Saúde Mental
Centro Hospitalar Barreiro-Montijo
Barreiro, Portugal
E-mail: joanaraquelpgomes@gmail.com

cientemente confiantes para detetar a emergência de abuso ou adição aos opioides prescritos, ou mesmo discutir estes assuntos com os seus pacientes⁴.

Este artigo visa analisar a relação entre a dor e a adição, bem como os potenciais problemas decorrentes da prescrição de opioides em pacientes com PUS, fornecendo sugestões úteis para o tratamento da dor nesta população, com ênfase na prevenção da recidiva.

Metodologia

Foi conduzida uma revisão da literatura na base de dados Pubmed, utilizando os seguintes termos: *chronic pain, substance use disorder, addiction, opioids, opioid maintenance treatment, methadone, buprenorphine, reward*. Toda a literatura publicada em inglês entre janeiro de 2000 e março de 2017 foi avaliada, tendo sido selecionados os artigos considerados relevantes após a revisão dos *abstracts*. Adicionalmente, foram extraídos estudos mais antigos das listas de referência dos artigos identificados na pesquisa original.

Identificação da adição no tratamento da dor: um desafio clínico

Identificar a adição na interação complexa entre os opioides e a dor crônica constitui um desafio clínico e uma tarefa complexa. A nomenclatura utilizada é importante, uma vez que a terminologia pode ser problemática.

Algumas das dificuldades em caracterizar as consequências não intencionais da terapêutica crônica com opioides relacionam-se com a inconsistência, sobreposição e desacordo relativos aos termos frequentemente utilizados, nomeadamente no que concerne à definição de adição⁵. A falta de terminologia uniforme juntamente com a incompreensão e utilização errada de termos comumente usados criam problemas quando se interpreta a literatura relativa à adição de opioides⁶.

Neste contexto, serão clarificados alguns dos termos frequentemente encontrados na literatura. O termo mau uso (*misuse* no inglês original) denota situações nas quais um paciente utiliza uma medicação prescrita, deliberada ou involuntariamente, de uma maneira ou por outra razão diferente daquela para a qual foi prescrita⁶. O termo abuso da droga (*drug abuse* no inglês original) implica um padrão mal-adaptativo de utilização do medicamento que não é supervisionado pelo médico, quer quanto à quantidade utilizada quer quanto ao método utilizado ou ambos⁶. O abuso envolve, assim, dano físico, psíquico, financeiro, legal ou social, quer para o próprio quer para terceiros que sejam afetados pelos comportamentos do utilizador^{6,7}. O *coping* químico refere-se à utilização inapropriada de medicações, tais como os opioides, para elevar temporariamente o humor, aliviar a ansiedade ou, em alguns casos, aumentar a energia⁸.

A tolerância pode ser definida como um estado de adaptação no qual a exposição a um fármaco/droga induz alterações que resultam na diminuição de ou mais efeitos dessas substâncias ao longo do tempo⁹. Os indivíduos tornam-se frequentemente tolerantes aos efeitos secundários e aos efeitos analgésicos dos opioides e este fenómeno não é considerado adição².

A dependência física é caracterizada por uma síndrome de privação, específica para cada classe de droga, e que resulta da cessação abrupta, redução da dose, diminuição dos níveis sanguíneos da substância ou administração de um antagonista⁹. A dependência física ocorre após alguns dias de utilização do opioide e constitui uma resposta normal e expectável à terapêutica contínua com opioides¹. Neste contexto, a dependência física não constitui adição^{1,2}.

Até há bem pouco tempo, o Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4.^a edição (DSM-IV), era o *gold standard* para diagnosticar a adição e propunha sete critérios que incluíam a tolerância e a dependência física, fenómenos que constituem consequências fisiológicas previsíveis da utilização crônica de opioides¹⁰. Os pacientes que utilizam opioides a longo prazo para o tratamento da dor, facilmente podem apresentar quatro ou sete critérios para a dependência de substâncias listados no DSM-IV sem manifestarem o *craving* ou outros comportamentos que a maior parte dos clínicos correlaciona com fenómenos basilares da adição^{2,10}. Tal constatação pode levar a um falso diagnóstico de adição nesta população¹¹. O DSM-5 veio mitigar algumas destas questões ao eliminar a tolerância e a dependência física como critérios diagnósticos de doença aditiva, desde que o paciente esteja a tomar o opioide mediante supervisão médica¹². Contudo, num estudo cujo objetivo foi comparar os critérios diagnósticos para a PUS do DSM-5 com o DSM-IV concluiu-se que a prevalência para a perturbação de uso de opioides com a utilização do DSM-5 foi semelhante à observada com a utilização do DSM-IV¹³. Tal indica que, apesar das alterações realizadas no DSM-5, este sistema de classificação continua a apresentar fragilidades, quando utilizado nos pacientes que realizam terapêutica crônica com opioides para o tratamento da dor. Num esforço para promover a uniformização quando se discute a adição, os especialistas da The American Society of Addiction Medicine, The American Pain Society e The American Academy of Pain Medicine desenvolveram uma definição de adição que reflète a compreensão clínica e científica atual e facilita a avaliação da adição no contexto do tratamento da dor. Assim, a adição é uma doença neurobiológica crônica, com bases genéticas, psicossociais e ambientais, que pode incluir um ou mais dos seguintes comportamentos: falta de controlo relativamente à utilização da droga, utilização compulsiva, utilização contínua apesar das consequências nefastas e *craving*^{8,9,14}.

A adição iatrogénica ocorre quando, um paciente sem antecedentes pessoais ou familiares de adição inicia terapêutica com uma substância controlada e, subseqüentemente, preenche os critérios diagnósticos de adição a essa substância no decurso do tratamento¹.

Contudo, o que parece ser adição, nem sempre é adição. O termo pseudoadição foi introduzido em 1989 por Weissman e Haddox e refletia: «uma síndrome iatrogénica de comportamentos anormais que se desenvolvem como consequência direta da gestão inadequada da dor.»¹⁵ Assim, a pseudoadição é utilizada para descrever comportamentos que podem ocorrer quando a dor é inadequadamente controlada e que constituem uma tentativa para obter analgesia adicional^{8,14}. A solução passa por fornecer tratamento adequado da dor, havendo um retorno à funcionalidade e uma cessação destes comportamentos quando a dor é controlada^{8,14}.

Os comportamentos aberrantes referem-se a comportamentos fora dos limites do contrato terapêutico que foi estabelecido precocemente entre o paciente e o clínico, e podem incluir, por exemplo: alterar ou falsificar prescrições, escalar frequentemente a dose do opioide sem indicação médica, pedidos frequentes de renovação da prescrição, idas recorrentes ao Serviço de Urgência para obter mais analgésicos^{8,16}. A existência de comportamentos aberrantes pode significar: falta de compreensão relativamente à forma como o opioide deve ser tomado; pressões externas (fornecer a outra pessoa para o alívio da dor); *coping* químico; pseudoadição; adição e desvio⁷.

Prevalência e incidência da adição no decurso do tratamento da dor

Há duas hipóteses para a forma como a comorbilidade dor-adição se desenvolve: 1) os pacientes com história prévia de PUS desenvolvem dor subsequente, e 2) os pacientes com dor são expostos aos opioides como componente do tratamento da dor e desenvolvem uma PUS.¹¹

Sabe-se hoje que a dor crónica não controlada é tão comum entre os pacientes que são tratados para a adição, que têm existido recomendações para que as Unidades de Tratamento de Dependências desenvolvam programas estruturados para o tratamento da dor¹⁸. Um estudo concluiu que 37% dos pacientes em Programa de Substituição com Metadona e 24% dos pacientes internados em Unidades de Tratamento da Adição reportavam dor crónica grave¹⁸.

Contudo, a prevalência e a incidência da adição nos pacientes que estão a ser tratados para a dor crónica é menos clara. As tentativas realizadas para calcular as taxas de utilização problemática dos opioides em pacientes com dor crónica são influenciadas pela terminologia imprecisa e mal definida, pois os estudos tendem

a examinar um largo espetro de comportamentos aberrantes em vez de clarificarem o diagnóstico de adição^{2,17}. Um estudo, cujo objetivo foi avaliar a taxa de utilização problemática dos opioides em pacientes com dor crónica, reportou uma taxa de mau uso (*misuse* no inglês original) entre 21 e 29% e uma taxa de adição entre 8 e 12%¹⁷.

Uma revisão sistemática, que avaliou a incidência e prevalência do desenvolvimento de síndrome de dependência de opioides (em pacientes com ou sem antecedentes de PUS) no decurso do tratamento da dor e que englobou 17 estudos, reportou taxas de incidência e prevalência de adição muito baixas no decurso da terapêutica crónica com opioides¹⁹. Os autores deste estudo sugerem, assim, que a utilização de analgésicos opioides no tratamento da dor crónica não constitui um fator de risco *major* para o desenvolvimento de PUS, mas ressaltam a importância da realização de mais estudos de melhor qualidade metodológica.

Fatores de risco associados ao desenvolvimento da adição aos opioides

Os fatores de risco para o abuso e utilização inadequada dos opioides em pacientes com dor crónica estão bem descritos e incluem fatores relacionados com a medicação e fatores relacionados com o paciente.

Como fatores de risco relacionados com o opioide consideram-se: a utilização de uma dose diária de opioide superior ao equivalente a 100 mg de morfina e a utilização dos opioides a longo prazo (superior a três meses).^{20,21}

Os fatores de risco relacionados com o paciente incluem: antecedentes pessoais de PUS (incluindo o álcool); história familiar positiva de abuso de substâncias; existência de comorbilidade psiquiátrica, nomeadamente perturbação depressiva; idade mais jovem e história de abuso sexual ou negligência na infância²²⁻²⁵

A probabilidade de abuso de opioides aumenta se o paciente com dor crónica apresentar múltiplos fatores de risco²².

Dor e adição: uma relação bidirecional

A dor crónica e a adição são melhor conceitualizadas como uma síndrome⁷. Existe evidência de que os pacientes com adição e dor não tratadas têm uma «síndrome de facilitação da dor», de modo que a experiência da dor piora pela presença da adição²⁷. Em alguns indivíduos com doença aditiva, a dor tem sido identificada como um fator contribuinte para a sua adição. Apesar da dor geralmente não ser a força primária que motiva o abuso inicial da droga, os pacientes em Programa de Substituição com Metadona (PSM) frequentemente descrevem uma relação entre o abuso da droga e a dor^{18,28,29}. Adicionalmente, pacientes em PSM com dor crónica grave, comparativamente com

os pacientes sem dor, têm maior probabilidade de reportar a dor como a razão inicial para o abuso da droga¹⁸.

Acresce ainda o facto de a dor crónica e a adição partilharem várias comorbilidades, nomeadamente a ansiedade, a depressão e as alterações do sono, que contribuem para um aumento ainda maior da incapacidade funcional nesta população¹.

Os pacientes com PUS têm uma menor probabilidade de receber um tratamento eficaz para a dor e a evidência indica que os pacientes em PSM com dor são frequentemente subtratados^{30,31}. Apesar de alguns indivíduos poderem simular a dor de forma a obter opioides para efeitos não analgésicos, e dos pacientes com PUS, por vezes, terem dificuldade em saber onde termina a dor e começa o *craving*, a maioria dos pacientes que se queixam é movida por sintomas verdadeiros que podem ser investigados através de uma avaliação clínica adequada².

Os pacientes adictos aos opioides, na impossibilidade de obterem uma prescrição médica, podem utilizar a heroína para tratar a dor¹. Consequentemente, é o inadequado controlo da dor que pode aumentar o *stress* nestes pacientes e levar à recidiva^{32,33}.

O tratamento de uma adição ativa é crítico para o tratamento eficaz da dor crónica e vice-versa. A utilização de medicação opioide, isoladamente, não leva à recidiva¹⁴. É importante que os clínicos estejam cientes de que é a dor não tratada que pode levar à emergência de comportamentos pela busca da substância, promovendo uma recaída no consumo.

Considerações sobre o *reward* (recompensa)

Neurobiologia do *reward*

O *reward* é definido como um conjunto de processos hedónicos e motivacionais que ocorrem em níveis conscientes e inconscientes, e que provocam respostas cognitivas e comportamentais³⁴.

Os neurónios dopaminérgicos da área tegmental ventral (ATV) e as suas projeções para o núcleo accumbens (NAc), juntamente com o circuito estriado-nigroestriatal que liga a porção periférica do NAc ao estriado dorsal constituem o elemento crítico dos circuitos de *reward* e reforço no cérebro³⁵. A ATV e o NAc têm conexões recíprocas; os neurónios da ATV projetam-se rostralmente para o NAc, onde libertam o neurotransmissor dopamina e os neurónios inibitórios no NAc exercem *feedback* na ATV através da libertação de ácido gama-aminobutírico (GABA)³⁶. Estímulos robustos induzem o disparo fásico dos neurónios dopaminérgicos na ATV, sendo o aumento dos níveis de dopamina no NAc um elemento comum do *reward* natural, bem como das drogas de abuso^{35,36}. A atividade desta via é ainda modulada por outras estruturas corticais e subcorticais, incluindo as envolvidas na dor,

stress, emoções, humor, memória e *arousal*.³⁷ Assim, o córtex pré-frontal (CPF) e a amígdala são também estruturas implicadas neste circuito: o CPF na codificação do erro de predição e a amígdala através do processamento do reforço positivo e negativo^{38,39}.

A neurotransmissão dos opioides dentro da dispersa rede dos núcleos subcorticais e do tronco encefálico é outro componente fundamental do *reward*⁴⁰. Tanto os opioides endógenos como os exógenos facilitam a libertação de dopamina no NAc⁴¹. Estas ações são determinadas pelo tipo de recetores ativadas, sendo os recetores μ largamente responsáveis pela codificação do *reward* dependente da dopamina⁴². A ativação dos recetores κ suprime a libertação de dopamina que está subjacente à disforia e efeitos aversivos⁴³.

Fatores associados ao *reward*

O potencial para os pacientes com PUS experienciarem *reward* quando recebem opioides para o tratamento da dor é um fator crítico a ter em conta quando se prescreve esta classe de analgésicos. A maioria do que se conhece sobre os mecanismos de *reward* deriva da literatura de adição, contudo, esta informação pode fornecer um guia clínico útil no tratamento da dor em pacientes com PUS².

O *reward* das drogas é influenciado pela farmacocinética e farmacodinâmica das mesmas, bem como pelas circunstâncias que rodeiam a sua obtenção⁸.

Um dos fatores mais determinantes do efeito de *reward* é a taxa de influxo plasmático de determinada substância: quanto mais rápida a taxa de influxo no sangue, maior é o *reward*⁴⁴. No contexto dos opioides terapêuticos, a via de administração endovenosa condiciona um aumento mais rápido do opioide no sangue e está associada a um efeito mais euforizante do que a via oral; as vias intramuscular e subcutânea estão associadas a um efeito intermédio². Entre os opioides administrados oralmente, aqueles com início de ação mais rápido estão associados a maior *reward*, comparativamente com as formulações de libertação prolongada⁴⁵.

Níveis plasmáticos mais estáveis do opioide geralmente produzem menos euforia do que os níveis de subida e queda intermitentes². Isto significa que a infusão endovenosa contínua de um opioide irá desencadear menos *reward* do que os bólus intermitentes; da mesma forma, os opioides com curta duração de ação estão associados a maior *reward*, comparativamente com as formulações de libertação prolongada². Uma exceção é a analgesia controlada pelo paciente, que não está associada a um *reward* significativo, uma vez que as doses incrementais são muito pequenas e espaçadas a intervalos que não permitem um aumento rápido no nível sanguíneo do opioide².

No geral, os opioides que são agonistas totais μ estão associados a maior reforço do que os agonistas parciais ou mistos⁴⁶.

Adicionalmente, se a mesma substância for tomada em contexto recreativo, tende a ser mais reforçadora do que se for administrada em *setting* clínico para o tratamento da dor⁸. A existência da dor, por si só, pode contrabalançar as propriedades euforizantes dos analgésicos opioides, e ajudar a proteger os pacientes com dor do desenvolvimento de adição iatrogênica⁴⁷.

Terapêutica crônica com opioides em pacientes com perturbação de uso de substâncias

Avaliação do risco

Uma variedade de opções farmacológicas estão hoje disponíveis para tratar a dor. Nos pacientes com PUS, a utilização de medicação não opioide deve ser maximizada⁴⁸.

A primeira consulta apresenta-se como uma oportunidade para o rastreio da dependência química e da patologia psiquiátrica, bem como da vulnerabilidade⁸. Os médicos devem conduzir uma avaliação do risco para o abuso ou utilização inadequada dos opioides quando consideram a terapia crônica com esta classe de analgésicos⁷. No entanto, esta é uma tarefa vital mas relativamente subdesenvolvida pela maioria dos clínicos⁴⁹. Os instrumentos de rastreio medem o potencial de um indivíduo para desenvolver problemas com o tratamento opioide e são ferramentas importantes, não só porque ajudam a identificar pacientes em risco para o desenvolvimento de uma PUS, como também permitem estratificá-lo^{48,50}. Testes de rastreio estandardizados tais como o *The Screener and Opioid Assessment Tool for Patients with Pain* (SOAPP) e o *The Opioid Risk Tool* (ORT) são úteis^{51,52}.

Princípios gerais da prescrição de opioides em pacientes com perturbação de uso de substâncias

Alguns aspetos devem ser tidos em conta na abordagem dos pacientes com dor crônica e adição comórbida. Primeiro, a adição deve ser reconhecida e controlada previamente à introdução da terapêutica com opioides⁸. A adição não tratada resulta numa pobre funcionalidade e, consequentemente, irá determinar um *outcome* mais pobre no que concerne ao tratamento da dor⁷. Inclusivamente, há autores que defendem que os pacientes com dor crônica e adição ativa, independentemente do tipo de substância utilizada, não são candidatos a terapêutica crônica com opioides⁵³. Os pacientes com PUS devem ser referenciados a uma Unidade de Tratamento de Adição e, após a referência, o especialista da dor deve manter contacto próximo com o especialista da adição^{7,8}.

Alguns psicofármacos utilizados para tratar as comorbilidades psiquiátricas frequentemente

associadas à dor e à adição têm potencial de abuso. Assim, é importante que o médico tenha conhecimento relativamente às propriedades destes fármacos e saiba escolhê-los, de forma a minimizar este risco. Na tabela 1 estão listados os psicofármacos que podem ser mais problemáticos nesta população.

Se os opioides são necessários para o tratamento da dor crônica, a tolerância preexistente deve ser levada em conta nos pacientes que abusam/utilizam ativamente substâncias, ou que estejam em PSM⁵⁶. A falha na identificação da tolerância existente pode resultar na submedicação da dor e contribuir para que o paciente se automedique⁵⁶.

Os pacientes com PUS que requerem terapêutica opioide devem fazê-la a horas fixas (*around-the-clock*)^{2,8}. De igual forma, nesta população devem privilegiar-se os opioides de ação prolongada¹⁴. Os opioides de ação prolongada fornecem níveis plasmáticos estáveis, o que evita o desenvolvimento de sintomas precoces por privação ou o aumento da dor entre as doses⁵⁷. Os níveis sanguíneos flutuantes dos opioides de curta duração de ação podem produzir períodos intermitentes de privação fisiológica em pacientes que se tornaram fisicamente dependentes². A privação pode inclusivamente aumentar a dor através do *arousal* do sistema nervoso simpático e do aumento da tensão muscular². Os opioides de ação prolongada são geralmente seguros, mas também podem ser utilizados pelos pacientes para efeitos que não os da analgesia. A maioria dos opioides de libertação prolongada pode ter efeitos de libertação imediata se forem mastigados, esmagados, extraídos, sniffados e injetados¹⁴.

Se os opioides de curta duração de ação forem utilizados para o tratamento da dor, de forma intermitente ou conjuntamente com um opioide de ação prolongada (na dor irruptiva), podem existir vantagens em fornecer estes opioides

Tabela 1. Psicofármacos com potencial de abuso

Benzodiazepinas⁸

- Devem ser evitadas, especialmente as que têm rápido início de ação e curta duração de ação (lorazepam, oxazepam)
- Se após muita consideração for necessária uma benzodiazepina: privilegiar agentes com longa duração de ação como o clonazepam

Sono⁸

- São preferíveis: trazodona, mirtazapina, quetiapina
- Evitar benzodiazepinas-like como o zolpidem

Psicoestimulantes^{54,55}

- No geral, são fármacos a evitar
- Se muito necessários (para contrabalançar a sedação dos opioides, por exemplo): usar metilfenidato de libertação prolongada e modafinil

numa base horária ou mediante atividade (que se sabe desencadear a dor) em vez da dor percebida². Esta prática pode servir tanto para prevenir a dor quanto para evitar combinar a experiência subjetiva da dor a uma recompensa potencialmente reforçada⁵⁸. Teoricamente, tal emparelhamento pode aumentar a experiência da dor, justificando o aumento da dose de opioides em pessoas vulneráveis, levando a um ciclo de aumento de dor e da utilização de opioides⁵⁸.

Pacientes em programa de substituição opioide

A farmacoterapia atual para o tratamento da adição aos opioides assenta em duas medicações de «substituição» ou «manutenção» – metadona e buprenorfina – administradas para ajudar o indivíduo a obter e manter a abstinência dos opioides ilícitos e, conseqüentemente, reduzir os comportamentos de risco que acompanham a adição⁵⁹.

Quando se tratam pacientes que realizam tratamento de substituição opioide com buprenorfina ou metadona, é frequentemente assumido que estes opioides utilizados para o tratamento da adição são suficientes para tratar a dor⁷. A medicação de manutenção não irá fornecer qualquer analgesia ao paciente, mas gera tolerância¹⁴. Conseqüentemente, os pacientes em terapia de substituição opioide requerem doses maiores de opioide para obter o alívio da dor²⁸.

Pacientes em programa de substituição com buprenorfina

A buprenorfina é frequentemente utilizada nas Unidades de Tratamento da Adição como terapêutica de substituição, e pode ser simultaneamente utilizada no tratamento da dor e da adição⁶⁰. Devido às suas características farmacológicas, a buprenorfina está associada a menor depressão respiratória e risco de *overdose*, comparativamente com outros opioides, tais como a morfina, heroína, metadona e oxicodona, bem como a sintomas de privação mais ligeiros após a sua cessação⁶¹. Tal como acontece com a metadona, a buprenorfina tem uma duração de analgesia mais curta comparativamente com os seus efeitos sobre o *craving* e, conseqüentemente, deve ser administrada três vezes ao dia (TID) ou quatro vezes ao dia (QID)⁶⁰.

A buprenorfina é um agonista parcial dos receptores μ , apresentando uma grande afinidade para estes receptores, aos quais se liga com grande avides⁶¹. Conseqüentemente, é muito difícil obter analgesia através da associação de outro opioide à buprenorfina². Se o paciente tiver uma dose de manutenção baixa (por exemplo, 2 a 8 mg/dia), esta dose pode ser aumentada e administrada a cada 6 horas para controlar a dor². Contudo, porque doses de buprenorfina entre 16 e 32 mg/dia podem saturar os receptores μ enquanto os ativam apenas parcialmente, o efeito analgésico da buprenorfina pode ter um teto².

Quando se realiza a rotação de um opioide para a buprenorfina, deve ser tido cuidado, uma vez que pode ocorrer a precipitação de uma síndrome de privação⁶¹. Tipicamente, a buprenorfina não é administrada até que o paciente experimente sintomas de descontinuação do opioide anterior⁶¹.

Existem duas formulações disponíveis de buprenorfina para tratar a dependência de opioides: o cloridrato de buprenorfina e a combinação do cloridrato de buprenorfina com a naloxona. As duas formulações produzem efeitos clínicos semelhantes quando administradas por via sublingual⁶². A combinação da buprenorfina com a naloxona foi desenvolvida porque a buprenorfina *per si* tem potencial de abuso⁶³. Quando utilizada por via sublingual a naloxona não tem qualquer efeito clínico e é adicionada apenas para diminuir o «valor de rua» da buprenorfina, tornando-a indesejável para a administração endovenosa².

Pacientes em programa de substituição com metadona

Durante os anos 50, a metadona emergiu como tratamento para a adição aos opioides e permaneceu a terapia primária para esta condição durante mais de 40 anos⁶⁴. De igual forma, até à introdução de outros opioides na década de 80, a metadona foi extensamente utilizada como analgésico⁶⁵. Atualmente, tem vindo a ser reintroduzida no tratamento da dor porque se tem provado eficaz como opioide de segunda linha quando outros opioides falham⁶⁶.

A metadona é um opioide com uma longa semivida, que varia de 7 a 65 horas e um efeito analgésico de aproximadamente 6 a 8 horas^{56,65}. Existe uma grande variabilidade interindividual na farmacocinética da metadona, bem como risco de acumulação e sedação devido à sua longa semivida e ao seu potencial para interações medicamentosas⁶⁷. Não obstante, os clínicos devem considerar a utilização da metadona por várias das suas propriedades: é um opioide bem absorvido entericamente e, conseqüentemente, preserva muita da sua eficácia analgésica; a tolerância desenvolve-se lentamente, levando a efeitos mais persistentes⁵⁶. Uma potencial vantagem da metadona é a sua atividade antagonista no recetor N-metil-D-aspartato (NMDA), o que, teoricamente, pode torná-la mais eficaz no tratamento da dor neuropática⁶⁸.

A rotação da metadona para outros opioides normalmente não melhora a analgesia.² Tem sido hipotetizado que a metadona é um opioide de largo espetro, isto é, ativa um espetro mais completo de receptores μ , comparativamente com outros opioides⁶⁹.

O número de pacientes em PSM com dor concomitante provavelmente irá aumentar à medida que estes pacientes envelhecem¹⁸. Vários estudos sugerem que os pacientes em PSM exibem

limiares e níveis de tolerância mais baixos para a dor, comparativamente com os controles que não se encontram em PSM^{70,71}.

Tal como já foi referido, existe evidência de que os pacientes em PSM com dor são, frequentemente, subtratados³¹. Isto deve-se, em parte, ao facto de alguns clínicos assumirem que os pacientes em PSM não necessitam de analgesia adicional para a dor, mas isto não é verdade⁵⁶. Os pacientes em PSM são totalmente tolerantes à dose de manutenção e, tipicamente, não experienciam efeito analgésico com a metadona, especialmente quando administrada uma vez ao dia⁷². Se um paciente em PSM requer analgesia opioide, a dose de metadona basal para o tratamento da adição não deve ser alterada; um opioide adicional ou outra medicação deve ser adicionada e titulada até uma analgesia apropriada¹⁴. Isto pode ser obtido com metadona adicional administrada a cada 6-8 horas ou com outro opioide de curta ou longa duração de ação¹⁴. Um estudo demonstrou que a metadona adicional para o tratamento da dor pode ser administrada de forma segura e eficaz, a cada 6-8 horas, em pacientes que mantêm doses diárias estáveis de metadona para a adição de opióides⁷³.

Prevenção de recidiva

A literatura tem fornecido evidência de que os pacientes eficazmente tratados para a adição podem ser eficazmente tratados com opióides para a dor crónica⁷⁴. Central a este tratamento é a integração de estratégias de prevenção de recidiva⁷. Para os pacientes com PUS, os fatores desencadeantes para a recidiva são atribuídos a eventos intra e interpessoais⁷. Para pacientes com dor crónica os stressores incluem perdas e limitações associadas à dor e à diminuição da qualidade de vida relacionada com a dor⁷. As intervenções cognitivo-comportamentais breves demonstraram reduzir o risco da utilização inadequada de opióides em pacientes com dor crónica⁷⁵.

Conclusões

A dor crónica é muito prevalente em pacientes com PUS, estando frequentemente subtratada nesta população. Apesar de as preocupações relativas ao *reward* serem relevantes nos pacientes com adição, não devem deter o tratamento com opióides, se necessários para o alívio da dor. É a dor não tratada ou subtratada que constitui um fator crítico de recidiva nestes pacientes.

Bibliografia

1. Salsitz EA. Chronic pain, chronic opioid addiction: a complex nexus. *J Med Toxicol.* 2016;12:54-7.
2. Savage SR, Kirsh KL, Passik SD. Challenges in using opioids to treat pain in persons with substance use disorders. *Addict Sci Clin Pract.* 2008;4(2):4-25.
3. Keller CE, Ashrafioun L, Neumann AM, Van Klein J, Fox CH, Blondell RD. Practices, perceptions and concerns of primary care physicians

about opioid dependence associated with the treatment of chronic pain. *Subst Abuse.* 2012;33(2):103-13.

4. Hagemeyer NE, Gray JA, Pack RP. Prescription drug abuse: a comparison of prescriber and pharmacist perspectives. *Subs Use Misuse.* 2013;48(9):761-8.
5. Fishbain DA, Rosomoff HL, Rosomoff RS. Drug abuse, dependence, and addiction in chronic pain patients. *Clin J Pain.* 1992;8(2):77-85.
6. Juurlink DA, Dhalla IA. Dependence and addiction during chronic opioid therapy. *J Med Toxicol.* 2012;8(4):393-9.
7. Chang YP, Compton P. Management of chronic pain with chronic opioid therapy in patients with substance use disorders. *Addict Sci Clin Pract.* 2013;8(1):21.
8. Bailey JA, Hurley RW, Gold MS. Crossroads of pain and addiction. *Pain Med.* 2010;11(12):1803-18.
9. American Society of Addiction Medicine (ASAM). Definitions related to the use of opioids for the treatment of pain: a consensus document from The American Academy of Pain Medicine, The American Pain Society and The American Society of Addiction Medicine. Glenview, IL: American Academy of Pain Medicine. 2001.
10. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed., Text Revision; DSM-IV-TR. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
11. Wachholtz A, Foster S, Cheatle M. Psychophysiology of pain and opioid use: implications for managing pain in patients with opioid use disorder. *Drug Alcohol Depend.* 2015;146:1-6.
12. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th edition. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.
13. Boscarino JA, Ruktalis MR, Hoffman SN, et al. Prevalence of prescription opioid-use disorder among chronic pain patients: comparison of the DSM-5 vs. DSM-4 diagnostic criteria. *J Addict Dis.* 2011;30(3):185-94.
14. Weaver MF, Schnoll SH. Opioid treatment of chronic pain in patients with addiction. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2002;16(3):5-26.
15. Weissman DE, Haddox JD. Opioid pseudoaddiction: an iatrogenic syndrome. *Pain.* 1989;36(3):363-6.
16. Gourlay DL, Heit HA. Pain and addiction: managing risk through comprehensive care. *J Addict Dis.* 2008;27(3):23-30.
17. Vowles KE, McEntee ML, Julnes PS, Frohe T, Ney JP, van der Goes DN. Rates of opioid misuse, abuse, and addiction in chronic pain: a systematic review and data synthesis. *Pain.* 2015;156(4):569-76.
18. Rosenblum A, Joseph H, Fong C, Kipnis S, Cleland C, Portenoy RK. Prevalence and characteristics of chronic pain among chemically dependent patients in methadone maintenance and residential treatment facilities. *JAMA.* 2003;289(18):2370-8.
19. Minozzi S, Amato L, Davoli M. Development of dependence following treatment with opioid analgesics for pain relief: a systematic review. *Addiction.* 2013;108(4):688-98.
20. Chou R, Deyo R, Devine B, Hansen R, Sullivan S, Jarvik J. The Effectiveness and Risks of Long-Term Opioid Treatment of Chronic Pain: Evidence Report/Technology Assessment. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US). 2014;218. (AHRQ publication no. 14-E005EF)
21. Edlund MJ, Martin BC, Russo JE, DeVries A, Braden JB, Sullivan MD. The role of opioid prescription in incident opioid abuse and dependence among individuals with chronic non-cancer pain: the role of opioid prescription. *Clin J Pain.* 2014;30(7):557-64.
22. Boscarino JA, Ruktalis M, Hoffman SN, et al. Risk factors for drug dependence among out-patients on opioid therapy in a large US health-care system. *Addiction.* 2010;105:1776-82.
23. Ives TJ, Chelminski PR, Hammett-Staber, et al. Predictors of opioid misuse in patients with chronic pain: a prospective cohort study. *BMC Health Serv Res.* 2006;6:46.
24. Liebschutz JM, Saitz R, Weiss RD. Clinical factors associated with the prescription drug use disorder in urban primary care patients with chronic pain. *J Pain.* 2010;11(11):1047-55.
25. Wasan AD, Butler SF, Budman SH, Benoit C, Fernandez K, Jamison RN. Psychiatric history and psychologic adjustment as risk factors for aberrant drug-related behavior among patients with chronic pain. *Clin J Pain.* 2007;23(4):307-15.
26. Jamison RN, Butler SF, Budman SH, Edwards RR, Wasan AD. Gender differences in risk factors for aberrant prescription opioid use. *J Pain.* 2010;11(4):312-20.
27. Savage SR, Schofferman J. Pharmacological therapies of pain in drug and alcohol addictions. In: Miller N, Gold M, editors. *Pharmacological Therapies for Drug and Alcohol Addictions.* New York: Dekker; 1995;373-409.
28. Peles E, Schreiber S, Gordon J, Adelson M. Significantly higher methadone dose for methadone maintenance treatment (MMT) patients with chronic pain. *Pain.* 2005;113(3):340-6.
29. Karasz A, Zallman L, Berg K, Gourevitch M, Selwyn P, Arnsten JH. The experience of chronic severe pain in patients undergoing

- methadone maintenance treatment. *J Pain Symptom Manage.* 2004;28(5): 517-25.
30. Rupp T, Delaney KA. Inadequate analgesia in emergency medicine. *Ann Emerg Med.* 2004;43(4):494-503.
 31. Rowley D, McLean S, O'Gorman A, Ryan K, McQuillan R. Review of cancer pain management in patients receiving maintenance methadone therapy. *Am J Hosp Palliat Care.* 2011;28(3):183-7.
 32. Wasan AD, Correll DJ, Kissin I, O'Shea S, Jamison RN. Iatrogenic addiction in patients treated for acute or subacute pain: a systematic review. *J Opioid Manag.* 2006;2(1):16-22.
 33. Tsui JI, Herman DS, Kettavong M, Alford D, Anderson BJ, Stein MD. Physician introduction to opioids for pain among patients with opioid dependence and depressive symptoms. *J Subst Abuse Treat.* 2010;39:378-83.
 34. Berridge KC, Robinson TE. Pleasure reward. *Trends Neurosci.* 2003;26:507-13.
 35. Elman I, Borsook D. Common brain mechanisms of chronic pain and addiction. *Neuron.* 2016;89(1):11-36.
 36. Tsai HC, Zhang F, Adamantidis A, et al. Phasic firing in dopaminergic neurons is sufficient for behavioral conditioning. *Science.* 2009;324(5930):1080-4.
 37. Knutson B, Cooper JC. Functional magnetic resonance imaging of reward prediction. *Curr Opin Neurol.* 2005;18(4):411-7.
 38. Goldstein RZ, Volkow ND. Drug addiction and its underlying neurobiological basis: neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. *Am J Psychiatry.* 2002;159:1642-52.
 39. Janak PH, Tye KM. From circuits to behavior in the amygdala. *Nature.* 2015;517:284-92.
 40. Leknes S, Tracey I. A common neurobiology for pain and pleasure. *Nat Rev Neurosci.* 2008;9(4):314-20.
 41. Berridge KC, Kringelbach ML. Pleasure systems in the brain. *Neuron.* 2015;86:646-64.
 42. Fields HL, Margolis EB. Understanding opioid reward. *Trends Neurosci.* 2015;38(4):217-25.
 43. Wise RA, Koob GF. The development and maintenance of drug addiction. *Neuropsychopharmacology.* 2014;39(2):254-62.
 44. Marsch LA, Bickel WK, Badger GJ, et al. Effects of infusion rate of intravenously administered morphine on physiological, psychomotor, and self-reported measures in humans. *J Pharmacol Exp Ther.* 2001;299:1056-65.
 45. Samaha AN, Robinson TE. Why does the rapid delivery of drugs to the brain promote addiction? *Trends Pharmacol.* 2005;26(2):82-7.
 46. Compton WM, Volkow ND. Abuse prescription drugs and the risk of addiction. *Drug Alcohol Depend.* 2006;83(Suppl 1):S4-7.
 47. Sell LA, Morris J, Bearn J, Frackowiak RS, Friston KJ, Dolan RJ. Activation of reward circuitry in human opiate addicts. *Eur J Neurosci.* 1999;11(3):1042-8.
 48. Miotto K, Kaufman A, Kong A, Jun G, Schwartz J. Managing co-occurring substance use and pain disorders. *Psychiatr Clin North Am.* 2012;35(2):393-409.
 49. Passik ST, Kirsh KL. The interface between pain and drug abuse and the evolution of strategies to optimize pain management while minimizing drug abuse. Special issue: Perspectives on prescription drug abuse and relief of pain. *Exp Clin Psychopharmacol.* 2008;9:360-372.
 50. Passik SD, Kirsh KL, Casper D. Addiction-related assessment tools and pain management: instruments for screening, treatment planning, and monitoring compliance. *Pain Med.* 2008;9:S145-S166.
 51. Akbik H, Butler SF, Budman SH, Fernandez K, Katz NP, Jamison RN. Validation and clinical application of the screener and opioid assessment for patients with pain. *J Pain Symptom Manage.* 2006;32(3):287-93.
 52. Webster LR, Webster RM. Predicting aberrant behaviors in opioide-treated patients: preliminary validation of the opioid risk tool. *Pain Med.* 2005;6(6):432-42.
 53. Compton P. Treating chronic pain with prescription opioids in the substance abuser: Relapse prevention and management. *J Addict Nurs.* 2011;22:39-45.
 54. Svetlov S, Kobeissy F, Gold M. Performance enhancing, nonprescription use of Ritalin: a comparison with amphetamines and cocaine. *J Addict Dis.* 2007;26(4):1-6.
 55. Webster L, Andrews M, Stoddard G. Modafinil treatment of opioid induced sedation. *Pain Med.* 2003;4(2):135-40.
 56. Passik SD, Kirsh KL. Opioid therapy in patients with a history of substance abuse. *CNS Drugs.* 2004;18:13-25.
 57. Gourlay GK. Sustained relief of chronic pain. Pharmacokinetics of sustained release morphine. *Clin Pharmacokinet.* 1998;35(3):173-90.
 58. Højsted J, Nielsen PR, Eriksen J, Hansen OB, Sjøgren P. Break-through pain in opioid-treated chronic non-malignant pain in patients referred to a multidisciplinary pain centre: a preliminary study. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2006;50:1290-6.
 59. Ling W, Mooney L, Hillhouse M. Prescription opioid abuse, pain and addiction: clinical issues and implications. *Drug Alcohol Rev.* 2011;30(3):300-5.
 60. Mallinoff H, Barkin R, Wilson G. Sublingual buprenorphine is effective in the treatment of chronic pain syndrome. *Am J Ther.* 2005;12:379-84.
 61. Jones HE. Practical considerations for the clinical use of buprenorphine. *Sci Pract Perspect.* 2004;2(2):4-20.
 62. Stoller KB, Bigelow GE, Walsh SL, Strain EC. Effects of buprenorphine/naloxone in opioid-dependent humans. *Psychopharmacology.* 2001;154(3):230-42.
 63. Strain EC, Walsh SL, Preston KL, Liebson IA, Bigelow GE. The effects of buprenorphine in buprenorphine maintained volunteers. *Psychopharmacology.* 1997;129(4):329-38.
 64. Toombs JD, Kral LA. Methadone treatment for pain states. *Am Fam Physician.* 2005;71:1353-58.
 65. Fredheim OMS, Moksnes K, Borchgrevink PC, Kaasa S, Dale O. Clinical pharmacology of methadone for pain. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2008;52:879-89.
 66. Quigley C. Opioid switching to improve pain relief and drug tolerability. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(3):CD004847.
 67. Herrlin K, Segerdahl M, Gustafsson LL, Kalso E. Methadone, ciprofloxacin and adverse drug reactions. *Lancet.* 2000;356:2069-70.
 68. Ebert B, Thorkildsen C, Andersen S, Christrup LL, Hjedes H. Opioids analgesics as noncompetitive N-methyl-D-aspartate (NMDA) antagonists. *Biochem Pharmacol.* 1998;56:553-9.
 69. Pasternak GW. Molecular biology of opioid analgesia. *J Pain Symptom Manage.* 2005;29:S2-9.
 70. Athanasos P, Smith CS, White JM, Somogyi AA, Bochner F, Ling W. Methadone maintenance patients are cross-tolerant to the antinociceptive effects of very high plasma morphine concentrations. *Pain.* 2006;120(3):267-75.
 71. Peles E, Schreiber S, Hetzroni T, et al. The differential effect of methadone dose and of chronic pain on pain perception of former heroin addicts receiving methadone maintenance treatment. *J Pain.* 2011;12:41-50.
 72. Zweben JE, Payte JT. Methadone maintenance in the treatment of opioid dependence – A current perspective. *West J Med.* 1990;152:588-99.
 73. Blinderman CD, Sekine R, Zhang B, Nilsson M, Shaiova L. Methadone as an analgesic for patients with chronic pain in methadone maintenance treatment programs (MMTPs). *J Opioid Manag.* 2009;5(2):107-14.
 74. Strain EC. Assessment and treatment of comorbid psychiatric disorders in opioid-dependent patients. *Clin J Pain.* 2002;18(4 Suppl):S14-s27.
 75. Jamison RN, Ross EL, Michna E, et al. Substance misuse treatment for high-risk chronic pain patients on opioid therapy: a randomized trial. *Pain.* 2010;150:390-400.

Dor Crónica, Analgésicos Opioides e Insuficiência Hepática – que Opções?

Joana Azevedo¹, Rita Regufe¹, Tiago Taleço² e João Silva Duarte³

Resumo

Estima-se que, nos Estados Unidos da América (EUA) existam 100 milhões de indivíduos com dor¹. Cerca de 37% das 44.000 mortes por overdose reportadas em 2013 corresponderam a formulações terapêuticas de opióides². Entre os fatores de risco para sobredosagem destacam-se a insuficiência hepática e renal, uma vez que a farmacocinética e a farmacodinâmica dos opioides se encontram afetadas².

O tratamento da dor é um desafio nos doentes com cirrose, sendo frequente a ocorrência de reações adversas desencadeadas pelos analgésicos³. Não existem marcadores endógenos nem orientações específicas para determinar a gravidade da insuficiência hepática, o que dificulta o cálculo da dosagem de fármaco a administrar^{3,4}. A dificuldade de metabolização do fármaco correlaciona-se com o grau de progressão da disfunção hepática, mas o ajuste da dose e outras precauções são, geralmente, apenas relevantes na doença hepática severa^{3,5}. Os ajustes posológicos que habitualmente se fazem são a redução da dose inicial, o aumento do intervalo entre as tomas e monitorização contínua em doentes selecionados^{4,6,7}.

Palavras-chave: Analgésicos opioides. Insuficiência hepática. Cirrose.

Abstract

It is estimated that in the United States there are 100 million individuals with pain¹. Almost 37% of the 44.000 overdose deaths reported in 2013 corresponded to therapeutic formulations of opioids². Renal and hepatic impairment are prominent among the risk factors for overdose, since the pharmacokinetics and pharmacodynamics of opioids are affected².

Pain management is a challenge in patients with cirrhosis, with frequent adverse reactions due to analgesics³. There are no endogenous markers or specific guidelines for determining the severity of hepatic impairment, which makes it difficult to calculate the dosage of drug to be administered^{3,4}. The difficulty in metabolizing the drug is related to the degree of progression of hepatic dysfunction, but dose adjustment and other precautions are generally only relevant in severe hepatic disease^{3,5}. The dosage adjustments that are usually made are the reduction of the initial dose, the increase in the interval between doses and continuous monitoring in selected patients^{4,6,7}. (Dor. 2017;25(4):13-7)

Corresponding author: Joana Azevedo, joana.raminhos@gmail.com

Key words: Opioid analgesics. Liver failure. Cirrhosis.

Introdução

Estima-se que na população americana existam 100 milhões de indivíduos com dor¹. Pelo menos 30% da população sofre de dor aguda ou crónica, sendo a prevalência desta última nos

idosos superior a 40%. Os analgésicos opioides constituem a classe farmacológica mais prescrita nos Estados Unidos da América (EUA), com um total de 245 milhões de prescrições em 2014 e em 3 a 4% da população adulta no contexto de terapêutica a longo prazo². O Canadá é o segundo maior prescritor de opióides⁸. Em Portugal estima-se que o consumo de opióides, entre 2007 e 2009, ronde as 2000 doses diárias por milhão de habitantes, 20 vezes menos do que nos EUA⁹.

Cerca de 37% das 44.000 mortes por sobredosagem reportadas em 2013 resultaram da utilização de formulações terapêuticas de opióides². Os fatores de risco associados podem ser divididos de acordo com o opióide (tipo, dose,

¹Interna de Formação Específica em Anestesiologia

²Assistente Graduado de Anestesiologia

³Assistente Graduado Sénior de Anestesiologia e Diretor do Serviço de Anestesiologia 1

Centro Hospitalar de Setúbal

Setúbal, Portugal

E-mail: joana.raminhos@gmail.com

potência e duração de ação) e com o doente. Entre os fatores do doente destacam-se a insuficiência hepática e renal, uma vez que a metabolização e a eliminação da maioria dos opioides se encontra alterada². Nas recomendações para a prescrição de opioides em dor crônica, publicadas em 2016 pelo *centers for disease control and prevention* (CDC), existe uma menção específica a estes doentes, assim como no artigo de posição sobre o uso adequado de opioides em dor crônica, da Federação Europeia da Dor^{5,10}.

Com a diminuição da metabolização e excreção, o risco de acumulação aumenta, diminuindo a janela terapêutica, e promovendo a ocorrência de eventos como a depressão respiratória e a sobredosagem.

O fígado desempenha funções essenciais, nomeadamente o metabolismo dos hidratos de carbono, proteínas, colesterol, fármacos e toxinas⁴. A doença hepática é a décima causa de morte mais comum nos EUA, associando-se a 25.000 mortes/ano, sendo que, globalmente, estima-se que 4,5 a 9,5% da população mundial seja afetada por cirrose^{3,4}. Segundo a Direção-Geral da Saúde (DGS), a doença hepática é a quinta causa de morte precoce em Portugal¹¹.

A doença hepática classifica-se em dois grupos: aguda e crônica. As principais etiologias da doença aguda são as infeções virais e os tóxicos. No que diz respeito à doença crônica, as principais causas são as hepatites B e C, o consumo de álcool, as hepatites autoimunes e as causas genéticas^{4,12}. Os dados epidemiológicos portugueses apontam para uma prevalência de hepatite C e de hepatite B superior a 1% da população¹¹.

A lesão hepática permanente provoca fibrose e destruição dos hepatócitos, que com a evolução progride irreversivelmente para perda de função, alterações da coagulação, hipertensão portal, encefalopatia hepática, hemorragia gastrointestinal e diminuição da albumina⁴.

O tratamento da dor crônica é um desafio nos doentes com cirrose, com reações adversas frequentes aos analgésicos³. Não existem marcadores endógenos nem orientações específicas para determinar a gravidade da insuficiência hepática, o que dificulta o cálculo da dosagem de fármaco a administrar^{3,4}.

A classificação de Child-Pugh para o grau de gravidade da doença hepática, baseado na bilirrubina sérica, albumina sérica, tempo de protrombina, grau de encefalopatia e ascite, pode ser útil na orientação da dose a administrar, particularmente na sua apresentação mais severa (grau C)^{7,13}.

A dificuldade de metabolização do fármaco é diretamente proporcional ao grau de progressão de disfunção hepática^{3,5}. Nos doentes com doença hepática crônica mas sem disfunção hepática, o metabolismo dos analgésicos é se-

melhante ao resto da população. Na doença hepática severa, mas sem cirrose, o metabolismo dos fármacos pode estar alterado. Na cirrose compensada com função próxima do normal, o metabolismo dos fármacos está alterado, mas em menor grau que na cirrose descompensada. Esta pode ser o resultado de disfunção hepática progressiva, hipertensão portal agravada ou ambos. A cirrose altera o metabolismo e efeitos de inúmeros fármacos através de mecanismos diversos, como alterações no comportamento farmacocinético, acumulação de fração livre de fármaco e resposta no órgão-alvo³.

O ajuste da dose e outras precauções apenas são relevantes na doença hepática severa⁵.

Os doentes cirróticos têm um nível de proteínas séricas baixo, o que pode contribuir para um aumento da fração livre do fármaco se este possuir uma elevada ligação às proteínas plasmáticas^{4,7}. A maioria dos opioides é metabolizada através de biotransformação de fase I por enzimas citocromo P450 (CYP450): 2D6 e 3A4^{1,4}.

A farmacocinética de um fármaco depende de fatores relacionados com o doente, bem como das propriedades químicas do fármaco. Alguns fatores relacionados com o doente podem ser usados para prever os parâmetros farmacocinéticos numa determinada população. A variabilidade nestes parâmetros – absorção, distribuição, metabolismo e excreção – pode ocorrer em doentes com insuficiência hepática e renal¹.

Absorção: Os doentes com cirrose hepática geralmente desenvolvem gastrite, hipertensão portal e úlceras do trato gastrointestinal. Em conjunto com o atraso do esvaziamento gástrico, estas alterações associam-se a diminuição da absorção de fármacos¹.

Distribuição: Os doentes com cirrose e ascite têm um aumento do volume de distribuição à custa do 3.º espaço, sendo a ascite um reservatório para opioides hidrofílicos como a morfina e hidromorfona, devendo, portanto, iniciar-se com doses baixas e titular lentamente. A diminuição da produção de α -1 glicoproteína e de albumina associa-se a um aumento da fração livre dos opioides que têm elevada ligação a proteínas, como a buprenorfina e a metadona¹.

Metabolismo: O efeito de primeira passagem reduz a biodisponibilidade do opioide. Estes fármacos são, geralmente, lipofílicos, o que lhes permite atravessar as membranas celulares para atingir os tecidos-alvo. O seu metabolismo ocorre principalmente no fígado, por três mecanismos: a) reações de fase I ou de oxidação, redução e hidrólise hepática no sistema enzimático CYP450 e em alguns dos seus subtipos – CYP3A4 e CYP2D6; b) reações de fase II ou de glucoronidação, e c) excreção e eliminação biliar¹⁴.

Tabela 1.	
Opioide	Taxa de extração hepática
Codeína	0,52
Fentanil	0,8-1
Petidina	0,52
Metadona	< 0,30
Morfina	0,76
Hidromorfona	0,51

Adaptado de Gelot e Nakhla. 2014¹.

No ajuste da posologia pode ser relevante classificar os fármacos de acordo com a capacidade de metabolização hepática, um processo designado como taxa de extração hepática. Esta varia entre 0 e 1, com 0 refletindo a incapacidade do fígado de metabolizar o fármaco e 1 a capacidade de o metabolizar totalmente na primeira passagem. Uma razão de extração elevada corresponde a > 0,7, moderada entre 0,3 e 0,7 e baixa a < 0,3¹.

Nos doentes que desenvolvem *shunts* porto-sistêmicos, como os cirróticos, existe diminuição do fluxo sanguíneo hepático e do metabolismo do fármaco. Nos fármacos com elevada taxa de extração, a biodisponibilidade aumenta significativamente devido ao efeito de *bypass* e consequente diminuição do efeito de primeira passagem¹.

As reações mediadas pelo CYP450 são mais afetadas pela insuficiência hepática do que as reações de fase II. Contudo, apesar de certos opioides, como a morfina, passarem principalmente por uma reação de fase II, é muito importante considerar os metabolitos com potencial tóxico, além da alta taxa de extração¹.

Eliminação: A insuficiência hepática ligeira a moderada pode conduzir a diminuição da função renal, conduzindo à síndrome hepatorenal na doença descompensada^{1,15}.

Morfina

É metabolizada em 90% no fígado e excretada nos rins. Da sua metabolização por reação de fase II (glucoronidação), mediada pela glucoronil transferase 2B7 (UDP2B7), resultam dois metabolitos: a morfina-3-glucoronido (M3G), com potencial neurotóxico e sem ação analgésica, e a morfina-6-glucoronido (M6G), que é mais potente do que a morfina^{4,16,17}. Na cirrose, a semivida da morfina está aumentada e o seu metabolismo está diminuído, pelo que deve ser utilizada com precaução e sugere-se um aumento do intervalo de administração para o dobro^{4,17,18}.

Hidromorfona

Sofre uma extensa metabolização de fase II^{4,16}. Na insuficiência hepática a semivida da hidromorfona está aumentada, devendo diminuir-se a dose inicial em 50%⁴.

Oxicodona

A oxicodona é um opioide semissintético, metabolizada em α e β -oxicodona pelas CYP3A4 e CYP2D6. Na insuficiência hepática severa, a semivida está aumentada em 40% pelo que é sugerido reduzir a dose inicial em 30-50%⁴.

Codeína

A codeína é metabolizada em codeína-6-glucoronido (C6G) e morfina pela CYP2D6, o que lhe confere as suas propriedades analgésicas. Na insuficiência hepática, a codeína não é metabolizada, pelo que não deve ser utilizada^{4,5,17}.

Petidina

A petidina é um opioide sintético, metabolizado predominantemente pelo fígado, em norpetidina, que é responsável por mais de 50% do efeito analgésico. A eliminação da norpetidina está diminuída na insuficiência hepática, o que deixa os doentes em risco de sofrer acumulação e neurotoxicidade com doses repetidas. A administração de petidina está desaconselhada na insuficiência hepática^{4,5,17}.

Metadona

A metadona é um potente opioide sintético. É metabolizada pelo CYP450, não produzindo metabolitos ativos. A sua semivida está aumentada na doença hepática severa, não estando recomendada a sua utilização^{4,17}.

Tramadol

O tramadol é considerado um opioide-*like*, sendo agonista dos recetores opioides e dos recetores serotoninérgicos e noradrenérgicos. É metabolizado pela CYP3A4 e CYP2D6 em metabolitos ativos e com potencial neurotóxico (nortramadol)⁴. Uma vez que a capacidade oxidativa das enzimas hepáticas parece estar diminuída na cirrose, a atividade analgésica do tramadol pode ser inferior à esperada^{4,17}.

Fentanil

O fentanil é aproximadamente 100 vezes mais potente do que a morfina¹⁶. A disponibilidade do fentanil parece não ser significativamente afetada pela cirrose, apesar de poderem existir alterações farmacocinéticas na insuficiência hepática severa e com a diminuição do fluxo sanguíneo hepático^{16,17}.

Tabela 2.			
Opioide	Metabolismo hepático	Considerações	Recomendações
Morfina	Glucoronidação	M3G (55%): neurotóxica M6G (10%): mais potente que a morfina	↑ do intervalo de administração para o dobro
Hidromorfona	Glucoronidação	Pré-fármaco: hidrocodona	↓ da dose inicial em 50%
Oxicodona	CYP3A4 e 2D6	81% em metabolitos inativos	↓ da dose inicial em 50%
Codeína	CYP3A4 e 2D6	C6G (60%) e morfina (10%)	Não utilizar
Petidina	CYP2B6, 3A4, 2C19 e 2D6	Norpetidina - neurotóxica	Não utilizar
Metadona	CYP3A4, 2B6, C2C19, 2D6	Sem metabolitos ativos	Evitar na insuficiência hepática severa
Tramadol	CYP3A4 e 2D6	Opioide-like	Preferir outras opções terapêuticas, fármacos
Fentanil	CYP3A4	100 vezes mais potente que a morfina	Seguro, geralmente não é necessário ajustar dose
Tapentadol	Glucoronidação CYP2C9, 2C19	Sem metabolitos ativos	↑ do intervalo de administração ou ↓ da dose na insuficiência hepática moderada. Evitar na insuficiência hepática severa
Buprenorfina	CYP3A4	Metabolizada em norbuprenorfina	Ajuste da dose

↓ diminuir. ↑ aumentar.
CYP: citocromo P; M3G: morfina-3-glucoronido; M6G: morfina-6-glucoronido; C6G: codeína-6-glucoronido.
Adaptado de^{1,4,5,6,14-18}.

Tapentadol

O tapentadol sofre metabolização hepática, não tendo sido identificados até à data metabolitos ativos. Sugere-se diminuir a dose ou prolongar o intervalo entre administrações na insuficiência hepática moderada, evitando a sua administração na insuficiência severa^{5,15}.

Buprenorfina

A buprenorfina é um agonista parcial dos receptores opioides μ e antagonista dos receptores opioides κ . É metabolizada no fígado em norbuprenorfina, sendo excretada parcialmente pela biliar⁴. Nos doentes com hepatite C, a administração endovenosa repetida deste fármaco provoca lesão hepática⁴. A dose de buprenorfina deve ser ajustada na insuficiência hepática¹⁷.

Conclusão

A prescrição de analgésicos opioides apresenta diversos desafios. É essencial uma monitorização cuidadosa, em particular nos doentes com dor crónica, procurando fornecer um tratamento individualizado e otimizado, minimizando os potenciais efeitos adversos. As propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas devem ser consideradas ao selecionar o opioide a prescrever nos doentes com insuficiência hepática e renal¹.

Não existem estudos clínicos que suportem recomendações fidedignas para o ajuste de dosagem. São necessárias mais investigações para estabelecer diretrizes nesta temática.

Os opioides devem ser prescritos com precaução, pois associam-se a sedação, obstipação e encefalopatia súbita em doentes com insuficiência hepática⁴.

Concluindo, considera-se que a codeína e a petidina não devem ser utilizadas, devendo ser evitados o tramadol e a metadona. O fentanil é considerado seguro, sendo que para a morfina, hidromorfona, oxicodona, tapentadol e buprenorfina deve ser efetuado um ajuste da dose e intervalos de administração.

Bibliografia

1. Gelot S, Nakhla E (2014). Opioid dosing in renal and hepatic impairment. *US Pharm*. 2014;39(8):34-8.
2. Volkow ND, McLellan AT. Opioid Abuse in Chronic Pain--Misconceptions and Mitigation Strategies. *N Engl J Med*. 2016;374(13):1253-63.
3. Chandok N, Watt KDS. Pain management in the cirrhotic patient: The clinical challenge. *Mayo Clinic Proceedings*. 2010;85(5):451-8.
4. Soleimanpour H, Safari S, Shahsavari Nia K, Sanaie S, Alavian SM. Opioid drugs in patients with liver disease: A systematic review. *Hepat Mon*. 2016;16(4):e32636.
5. O'Brien T, Christrup LL, Drewes AM, et al. European pain federation position paper on appropriate opioid use in chronic pain management. *Eur J Pain*. 2017;21(1);3-19.
6. Johnson S. Opioid safety in patients with renal or hepatic dysfunction. *Pain Treatment Topics*. 2007.
7. Harris DG. Management of pain in advanced disease. *British Medical Bulletin*. 2014;110(1):117-28.

8. Imtiaz S, Rehm J. The impact of prescription opioids on all-cause mortality in Canada. *Substance Abuse Treatment, Prevention, and Policy*. 2016;11(1):27.
9. Azevedo LF, Costa-Pereira A, Mendonca L, Dias CC, Castro-Lopes JM. A population-based study on chronic pain and the use of opioids in Portugal. *Pain*. 2013;154(12):2844-52.
10. Dowell D, Haegerich TM, Chou R. (2016). CDC guideline for prescribing opioids for chronic pain – United States, 2016. *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)*. Recommendations and Reports. 2016;65(1):1-49.
11. Pedoto IF, Matos L, Maçoas F, et al. (2016). Rede nacional de especialidade hospitalar e de Referência – Gastroenterologia e Hepatologia. 2016.
12. Siparsky N, Cox L, Parikh P. Palliative care in end stage liver disease. *Public Health and Emergency*. 2016;1(3).
13. Reddy SS, Civan JM. From Child-Pugh to model for end-stage liver disease: Deciding who needs a liver transplant. *The Medical Clinics of North America*, 2016;100(3):449-64.
14. Smith HS. Opioid metabolism. *Mayo Clinic Proceedings*. 2009;84(7):613-24.
15. Australian and New Zealand College of Anesthetists and Faculty of Pain Medicine. *Acute pain management: Scientific evidence*, 4th ed. Schug SA, Palmer G, Scott D, Halliwell R, Trinca J. (Eds.) 2015: 562-8. Australian and New Zealand College of Anesthetists and Faculty of Pain Medicine.
16. Vallejo R, Barkin RL, Wang VC. Pharmacology of opioids in the treatment of chronic pain syndromes. *Pain Physician*. 2011;14(4):E343-60.
17. Tegeder I, Lötsch J, Geisslinger G. Pharmacokinetics of opioids in liver disease. *Clinical Pharmacokinetics*. 1999;37(1):17-40.
18. Mostafa K. Is there an ideal opioid for cancer pain? *Clinics in Oncology*. 2016;1.

Nevralgia do Trigêmeo – Experiência de um Ano no Centro Multidisciplinar de Dor do Hospital Garcia de Orta

Ana Rita Vieira¹, Manuel Pedro Silva² e Beatriz Craveiro Lopes³

Resumo

A nevrálgia do trigêmeo (NT) é uma dor neuropática «típica» que envolve a distribuição do nervo trigêmeo, com uma prevalência estimada de 0,01 a 0,3%. A etiologia e fisiopatologia não são, ainda, totalmente conhecidas. A hipótese mais aceite baseia-se na desmielinização da raiz do nervo trigêmeo próximo da sua entrada no tronco cerebral que pode resultar da compressão por uma estrutura vascular, tumores, esclerose múltipla e malformações arteriovenosas. O diagnóstico é essencialmente clínico, sendo a ressonância magnética a técnica mais útil para excluir causas não idiopáticas. A terapêutica com Carbamazepina continua a ser a de primeira linha. Os procedimentos invasivos só devem ser considerados se o doente for refratário à analgesia conservadora instituída. Pela multidimensionalidade da dor e pelo impacto significativo no equilíbrio psicológico a abordagem deve ser multidisciplinar, com envolvimento da Psicologia Clínica e/ou Psiquiatria. Durante um ano, o Centro Multidisciplinar de Dor do Hospital Garcia de Orta realizou 102 consultas a 53 doentes portadores de NT. A relação entre sexo feminino:masculino foi de 1,8:1, com uma média etária de 65 anos. As especialidades que mais referenciaram os doentes foram a Medicina Geral e Familiar e a Neurologia, com uma média de duração da dor de 32,56 meses. O descritor de dor mais frequente foi «choque elétrico». As distribuições mais afetadas do nervo trigêmeo foram V1/V2, sendo V3 o ramo menos atingido. 83% dos doentes foram tratados com carbamazepínicos, foram realizadas técnicas de intervenção a 77% dos doentes e somente 7,5% foram submetidos a microdescompressão vascular. Em média, cada doente teve 2 consultas no período de *follow-up* de um ano. Os doentes com NT sofrem uma das dores mais graves já descritas pelo que o diagnóstico correto e precoce é importante para formular um plano de abordagem otimizado, de acordo com as circunstâncias do doente.

Palavras-chave: Nevralgia do trigêmeo. Dor neuropática periférica. Dor paroxística.

Abstract

trigeminal neuralgia (TN) is a characteristic neuropathic pain that involves the trigeminal nerve distribution, whose estimated prevalence is 0.01 to 0.3%. Etiology and pathophysiology are not clearly explained: the most accepted hypothesis is based on the demyelization of the trigeminal root next to its entry at the brainstem which could result from compression by a vascular structure, tumors, multiple sclerosis or arteriovenous malformations. The diagnosis is essentially clinical, with magnetic resonance image being the most useful technique to exclude secondary causes. Therapy with carbamazepine should be the first approach, before considering invasive procedures. On behalf of the psychological impact it has on the patient, a multidisciplinary approach might be considered with the involvement of a psychologist. Garcia de Orta Hospital's Multidisciplinary Centre of Pain held 102 consultations for 53 patients with TN, during one year period. The female to male ratio was 1,8:1, with an average age of 65 years old. General practitioners and Neurologists

¹Interna de Formação Específica em Anestesiologia, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Serviço de Anestesiologia, Lisboa, Portugal

²Assistente Hospitalar de Anestesiologia, Centro Multidisciplinar de Dor, Hospital Garcia de Orta, Almada, Portugal

³Chefe de Serviço de Anestesiologia, Diretora do Centro Multidisciplinar de Dor, Almada, Portugal

E-mail: a.rita.jdv@gmail.com

referenced most patients, with an average duration of complaints of 32,56 months. The most common descriptor of pain was «electric shock». The most affected distributions of the trigeminal nerve were V1/V2, with V3 being the less involved. 83% of patients were treated with carbamazepine or derivatives, 77% underwent interventional techniques and just 7.5% were submitted to vascular micro decompression. Each patient had, in average, 2 consultations during the follow-up year. Patients with TN suffer one of the most severe described pains, so that correct and early diagnosis is important to formulate a management plan optimized accordingly to the patient's circumstances. (Dor. 2017;25(4):18-25)

Corresponding author: Ana Rita Vieira, a.rita.jdv@gmail.com

Key words: Trigeminal neuralgia. Peripheral neuropathic pain. Paroxistic pain.

Introdução

A neuralgia do trigêmeo (NT), também conhecida por *tic douloureux*, é uma dor neuropática «típica» que envolve a distribuição do nervo trigêmeo¹.

A *International Association for the Study of Pain* (IASP) define a NT como «um distúrbio unilateral doloroso caracterizado por dor breve tipo choque elétrico, com início e término abruptos, limitada à distribuição de uma ou mais divisões do nervo trigêmeo»^{1,2,4}.

A 3.^a revisão da Classificação Internacional de Cefaleias (ICHD-3) sugere duas variantes:

- Neuralgia do trigêmeo clássica, geralmente causada por compressão microvascular na entrada da raiz do trigêmeo no tronco cerebral, sem outra causa aparente, que pode ser:
 - puramente paroxística: o doente experimenta intervalos livres de dor entre crises ou
 - com dor facial persistente concomitante: NT tipo 2 ou atípica.
- Neuralgia do trigêmeo sintomática, causada por lesão estrutural diferente de compressão vascular (esclerose múltipla, herpes zóster, trauma, lesão ocupando espaço)^{1,3}.

Objectivo

Neste artigo, apresentamos a revisão bibliográfica da epidemiologia, anatomia clínica relevante, etiologia e fisiopatologia, diagnóstico e tratamento da NT baseada na evidência disponível, e também, dados extraídos da análise retrospectiva da casuística dos doentes seguidos pelo Centro Multidisciplinar de Dor do Hospital Garcia de Orta (CMD-HGO), no período de um ano – Setembro de 2016 a Setembro de 2017.

Metodologia

Revisão retrospectiva dos processos clínicos dos doentes com NT avaliados no CMD-HGO, entre Setembro de 2016 e Setembro de 2017.

Epidemiologia

A NT é uma doença rara e existem poucos estudos sobre a sua prevalência – mundialmente

é estimada entre 0,01 e 0,3%, ou seja, 10 a 300/100.000 pessoas^{1,2}.

Em mais de 90% dos casos, o início da doença ocorre após os 40 anos, sendo o pico de idade de início entre os 50 e os 60 anos, com uma relação mulher para homem de aproximadamente 2:1^{1,2}.

Anatomia clínica relevante

O nervo trigêmeo é o 5.^o e o maior par craniano. Sai da superfície lateral da protuberância bilateralmente, dividido nas suas raízes sensitiva e motora.

A raiz sensitiva forma o gânglio trigêmeo (Gasseriano) ao nível da fossa média, localizando-se na caverna de Meckel. Este gânglio divide-se nos nervos oftálmico (V1), maxilar (V2) e mandibular (V3) (Fig. 1). A raiz motora caminha com a raiz sensitiva, mas distribui-se somente para a divisão mandibular.

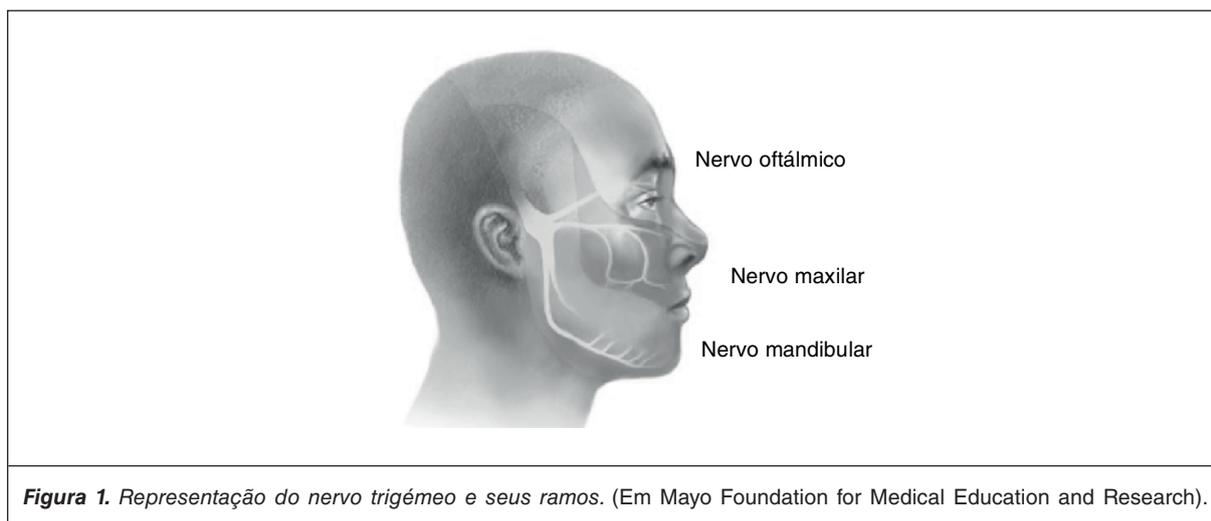
O nervo oftálmico sai do crânio através da fissura orbitária superior e assegura a inervação cutânea supraorbitária, frontal e globo ocular. O nervo maxilar sai do crânio através do *foramen rotundum* e assegura a inervação cutânea infraorbitária até à comissura labial. O nervo mandibular emerge através do *foramen ovale*. As fibras sensitivas de V3 asseguram a inervação cutânea lateral face, têmporas e mandíbula, língua, mucosa da cavidade oral e dentes. As fibras motoras inervam os músculos da mastigação.

Os ramos do trigêmeo, transportam inervação parassimpática para os gânglios e glândulas lacrimais (V1, V2), nasais (V2), submandibulares, sublinguais e parótidas (V3)¹.

Etiologia e fisiopatologia

A etiologia e fisiopatologia exatas da NT não estão, ainda, totalmente esclarecidas.

Segundo a «teoria da ignição» (a hipótese mais aceite), a NT resulta de alterações nos neurónios aferentes da raiz ou gânglio do trigêmeo, tornando-os hiperexcitáveis. São fatores de risco a esclerose múltipla, grupos etários mais elevados, hipertensão nas mulheres, Doença de Charcot-Marie-Tooth e tumores na região da raiz do nervo trigêmeo.



Na maioria dos casos, a causa deve-se à desmielinização da raiz do nervo trigêmeo próximo da sua entrada no tronco cerebral: a área da raiz afetada desencadeia impulsos espontâneos, como consequência da redução do limiar de excitabilidade das fibras, promovendo a transmissão bidirecional entre fibras adjacentes. Assim, estímulos tácteis provenientes das fibras rápidas mielinizadas A β ativam diretamente as fibras lentas A δ e fibras C (sensação dolorosa), resultando em descargas de alta frequência características da NT^{1,2}.

A desmielinização pode resultar de compressão por uma estrutura vascular, tumores, esclerose múltipla e malformações arteriovenosas².

A teoria da compressão vascular da raiz do nervo trigêmeo na sua entrada do tronco cerebral por um vaso sanguíneo tortuoso, conduzindo à distorção mecânica das fibras nervosas com desmielinização secundária provocada por lesões microvasculares isquêmicas, tem sido apoiada pelos resultados da descompressão microvascular cirúrgica, pelos achados na ressonância magnética (RM) e estudos de condução nervosa¹.

Diagnóstico

O diagnóstico da NT é essencialmente clínico¹.

Segundo as *guidelines NICE Clinical Knowledge Summaries: Trigeminal Neuralgia* de 2004, a NT pode ser diagnosticada de acordo com os seguintes critérios:

A: Crises paroxísticas com a duração de fração de segundos até 2 minutos, atingindo uma ou mais divisões do nervo trigêmeo e preenchendo os critérios B e C.

B: A dor tem pelo menos uma das seguintes características:

- Intensa, superficial ou tipo facada.
- Precipitada por áreas gatilho ou fatores desencadeadores.

C: As crises são estereotipadas para o indivíduo.

D: Não existe déficit neurológico clinicamente evidente.

E: Não atribuível a outro distúrbio.

Contudo, as descrições verbais do doente fornecem um realismo e nível de detalhe não detectáveis pelos critérios clínicos para a classificação. Prestar atenção a esta informação pode ajudar na rapidez e precisão no diagnóstico e referência apropriada⁴.

A dor é unilateral na maioria dos casos (3% de incidência bilateral) e afeta sobretudo as raízes V2 (35%), V3 (29%) ou ambas (19%)⁵. A dor é descrita como choque elétrico, pontada, lancinante ou aguda. Tipicamente, é evocada por estímulos inócuos atingindo o lado afetado da face. Diariamente podem ocorrer entre 10 a 70 episódios com um período refratário intercrises. Podem existir períodos de remissão espontânea de meses a anos, que tendem a tornar-se mais curtos ao longo da progressão da doença.

A ansiedade, a depressão e a deterioração da qualidade de vida são frequentes e, por vezes, associadas a risco de suicídio.

Como parte da bateria diagnóstica, a RM é a técnica mais útil para excluir causas não idiopáticas como quistos, tumores, malformações vasculares, placas de esclerose múltipla ou, ainda, para identificar o contacto microvascular do trigêmeo². A neuroimagem pode identificar a causa até 15% dos doentes. Contudo, a evidência é insuficiente para apoiar ou refutar a utilidade da RM na identificação do contacto neurovascular do trigêmeo⁶.

Tratamento

Farmacológico

A abordagem da NT sintomática deve focar-se no tratamento da causa, se esta for identificada³.

O tratamento médico consiste na utilização de fármacos anticonvulsivantes.

A primeira linha, com nível de evidência A, é a Carbamazepina (200-1.200 mg/dia) porque tem um *number needed to treat* (NNT) de 1,8 ou a oxcarbazepina (600-1.800 mg/dia) com nível de evidência B e NNT de 1,7^{6,7}. São fármacos que bloqueiam os canais de sódio dependentes da voltagem e modelam a transmissão sináptica no núcleo trigeminal. O maior fator limitante na sua utilização é a elevada incidência de efeitos secundários como sonolência, tonturas, *rash*, lesão hepática, hiponatremia e ataxia. Por este motivo é recomendada a avaliação periódica do hemograma, função hepática e ionograma. A Oxcarbazepina e a Eslicarbazepina, derivados da Carbamazepina, têm perfis de efeitos adversos mais favoráveis com eficácia semelhante, embora com uma evidência menos robusta^{1,2,6}.

Quando a primeira linha falha, há pouca evidência para guiar o clínico no tratamento da NT:

- O tratamento com gabapentinóides tem sido sugerido como benéfico pela sua eficácia no tratamento da dor neuropática, apesar da evidência ser insuficiente^{1,2,6}.
- Outros fármacos como a lamotrigina (400 mg/dia) ou baclofeno (40-80 mg/dia), com nível de evidência C, são utilizados como terapêutica complementar^{1,2,6}.
- Em cerca de 30% dos doentes com NT, a intervenção farmacológica falha por dor não controlada ou devido a reações adversas aos fármacos, e 50% dos doentes tornam-se não-respondedores devido ao desenvolvimento de tolerância farmacológica⁵.

Procedimentos invasivos e cirurgia

Em caso de falência do tratamento médico ou se surgirem efeitos secundários significativos com deterioração acentuada das atividades de vida diárias, podem considerar-se procedimentos invasivos ou cirúrgicos, realizados a três níveis diferentes – periférico, no gânglio de Gasser ou na fossa posterior².

- As técnicas periféricas incluem a neurectomia dos ramos do nervo trigêmeo distalmente ao gânglio de Gasser. Podem ser conseguidas através de laser, administração de soluções alcoólicas ou neurectomia. O alívio da dor dura somente 6 meses a 1 ano e os doentes podem desenvolver disestesias no período pós-procedimento. Contudo, podem ser úteis em doentes não elegíveis para cirurgia¹.
- As técnicas percutâneas no gânglio de Gasser são a termocoagulação por radiofrequência, a compressão por balão e a rizotomia percutânea com glicerol. 90% dos doentes relatam alívio da dor após esses procedimentos, 68-85% permanecem sem dor 1 ano após termocoagulação por radiofrequência, mas após 5 anos apenas 50% dos doentes permanecem sem dor. As

complicações mais comuns são perda sensorial (50%), disestesias (6%), anestesia dolorosa (4%) e risco de queratite (4%)².

- A descompressão microvascular é um procedimento cirúrgico major que envolve craniotomia da fossa posterior com uma mortalidade entre 0,2-0,5%. 90% dos doentes relatam alívio inicial da dor, mais de 80% permanecem sem dor após 1 ano, 75% após 3 anos e 73% após 5 anos. As complicações a longo prazo são perda sensorial (7%) e surdez (10%)².

A radiocirurgia estereotáxica *Gamma knife* é um procedimento destrutivo através da aplicação de um feixe de radiação à raiz do trigêmeo na fossa posterior. Garante alívio da dor até 69% dos doentes após 1 ano, mas os benefícios podem não ser sustentados. As complicações incluem parestesia e disestesia. É uma solução para os doentes não elegíveis para a descompressão microvascular.

Intervenção psicológica

A NT tem um impacto significativo no bem-estar psicológico do doente. Apesar da falta de estudos de qualidade que avaliem a utilidade da intervenção psicológica, vale a pena investir no envolvimento multidisciplinar incluindo a Psicologia Clínica na abordagem destes doentes, considerando a terapia cognitivo-comportamental e terapia de aceitação e compromisso¹.

Resultados

O CMD-HGO, recebe doentes de todos os grupos etários portadores de dor crónica, tendo como referência a população da área de influência do Hospital.

De acordo com os dados recolhidos da análise retrospectiva da casuística dos doentes seguidos pelo CMD-HGO, no período de um ano – Setembro de 2016 a Setembro de 2017 – foram realizadas 102 consultas a doentes portadores de NT.

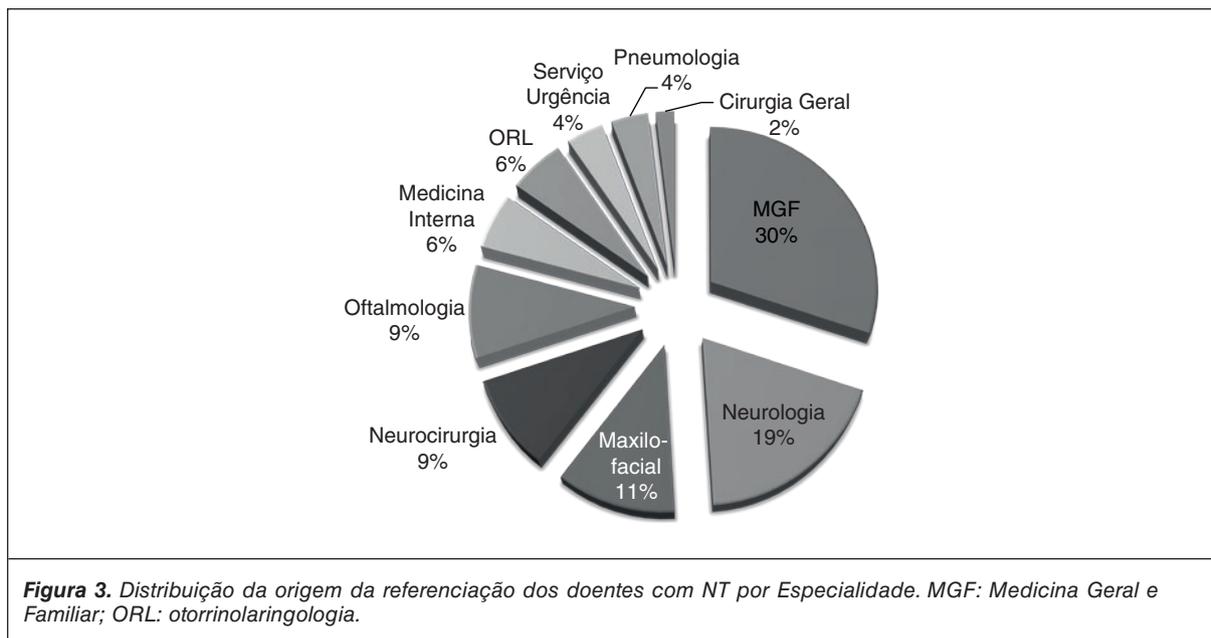
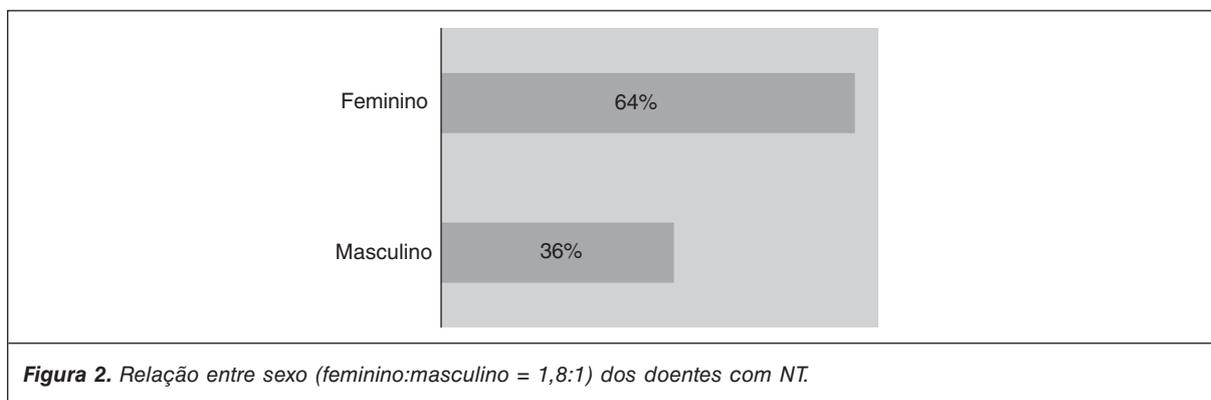
Foram observados um total de 53 doentes com NT, com idades compreendidas entre os 32 e os 88 anos (idade média = 65,38 anos).

Relativamente ao sexo, observou-se um relação feminino : masculino de 1,8:1 (64 vs. 36%), concordante com os estudos de prevalência da NT (Fig. 2).

A referenciação foi feita por diversas especialidades, sendo a Medicina Geral e Familiar e a Neurologia aquelas que mais doentes referenciaram - 30% e 19% dos doentes, respetivamente (Fig. 3).

A duração média das queixas dos doentes até chegarem ao CMD-HGO, foi de 32,56 meses, com uma moda de 16 meses, período mínimo de 1 mês e máximo de 221 meses (18 anos), refletindo o atraso no diagnóstico da NT.

A data da primeira avaliação, a média da escala numérica (EN) da dor no momento foi 2,3



com EN em pico de 8,2. «Choque elétrico» constituiu o descritor da dor mais frequente em 69,8% dos casos, seguindo-se «facada» (16,9%), «formigueiro», «guinada» e «picada» (9,5% para os três casos). Alguns descritores foram menos usuais mas com uma expressão muito particular e realística da dor, tais como «aranhão», «bicho a roer», «corpo estranho ocular», «estilete afiado» e «vidros a partir» (Fig. 4).

Quanto à classificação, 62% dos casos (n = 33) eram NT clássica (10 casos com confirmação do contacto neurovascular por RM e, destes, 4 submetidos a cirurgia de microdescompressão vascular) e 38% casos (n = 20) eram NT sintomática, cujas causas identificáveis foram os mencionados na tabela 1.

As distribuições mais frequentemente afetadas do nervo trigémeo foram combinação V1/V2 (24%), seguidas de V2 (23%) e combinação V2/V3 (21%), sendo V3 o ramo menos atingido isoladamente (9%) (Fig. 5).

Quarenta e sete por cento dos doentes foram tratados com carbamazepínicos, 17% com gabapentinóides e 36% com a associação entre carbamazepínicos e gabapentinóides. Concomitantemente, 38% dos doentes aplicava na área dolorosa emplastro de lidocaína 5 e 9% fazia baclofeno.

No período de um ano, foram realizadas 115 intervenções em 77% dos doentes.

Destes, 55% realizou algum tipo de bloqueio de nervo periférico *single-shot* para alívio sintomático imediato (Fig. 6). 13% foram submetidos a administração de toxina botulínica no ramo do trigémeo afetado e 9% foi submetido a radiofrequência pulsada (um doente no território do nervo mentoniano e 5 doentes no território dos nervos supratrocLEAR e supraorbitário).

Trinta e oito por cento dos doentes sofriam de ansiedade/síndrome depressivo relacionada com a NT. 17% foram seguidos pela Psicologia Clínica, com resultados eficazes (Fig. 7).

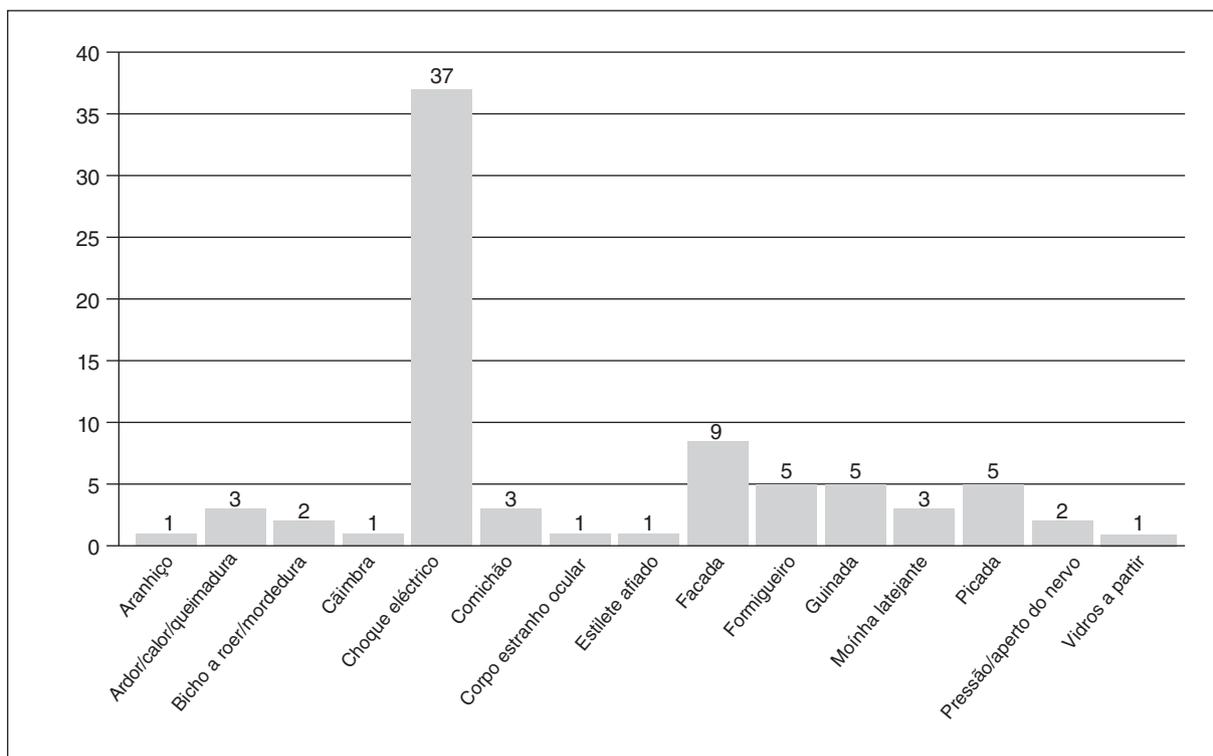


Figura 4. Distribuição dos descritores da dor.

Tabela 1. Distribuição das causas identificáveis de NT sintomática

Herpes Zoster	11
Meningioma	2
Síndrome de Ramsay-Hunt	2
Cavernoma bulbar	1
Disfunção ATM	1
Esclerose múltipla	1
Extração dentária	1
Traumática – fratura do malar	1

A psicoterapia individual abordou a tomada de consciência e verbalização do sofrimento e ansiedade, trabalhando as crises de pânico e as queixas semelhantes a stress pós-traumático. A psicoterapia de grupo consistiu em sessões de psicodrama e musicoterapia.

Nestes doentes, estiveram presentes desde ideias de morte flutuantes até à ideação suicida em momentos reativos ao pico de dor, como se espelha transcrevendo o seguinte testemunho: «Não há forma de explicar a ninguém as dores da neuralgia do trigêmeo. É como mastigar um cabo em descarga elétrica num ritmo lento. Só quero o alívio da dor, nem que seja através da morte.»

Em média, cada doente teve 2 consultas presenciais no período de *follow-up* de um ano, com uma média de 50 meses de seguimento pelo Centro Multidisciplinar de Dor.

Discussão

A NT como dor neuropática periférica, manifesta-se clinicamente de uma forma singular; é, também, uma das poucas entidades de dor crónica em que doentes podem experienciar 100% de alívio com a terapêutica. Por este motivo, o correto diagnóstico é crucial de forma a promover uma abordagem dirigida e instituição do tratamento o mais precocemente possível⁴.

Contudo, o atraso no diagnóstico é um dos maiores problemas dos clínicos e doentes⁴.

Apesar dos principais critérios diagnósticos da NT definidos pela IASP e pela *International Classification of Headache Disorders* (ICHD) parecerem claros, existe uma sobreposição considerável com os sintomas de outras cefalalgias autonómicas trigeminais, dor facial idiopática persistente, distúrbios temporomandibulares e dor dentária.

Até chegarem ao diagnóstico de NT, os doentes percorrem um longo processo de consultas nas especialidades de Maxilofacial, Medicina Dentária e Otorrinolaringologia – menos familiarizados com esta entidade. Só tardiamente são referenciados à Consulta de Neurologia ou Neurocirurgia⁴.

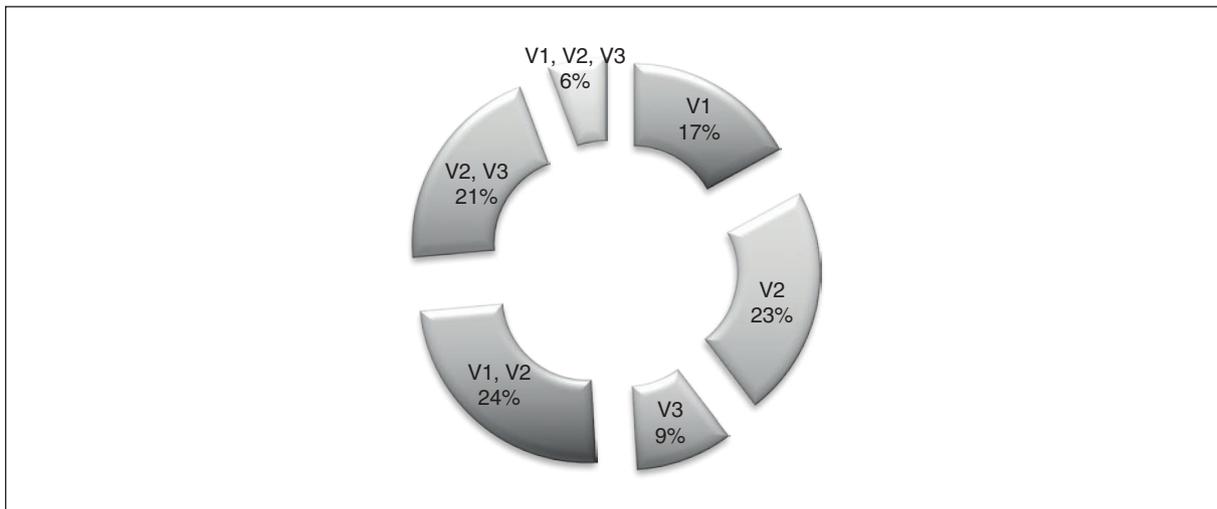


Figura 5. Distribuição da NT por ramos afetados.

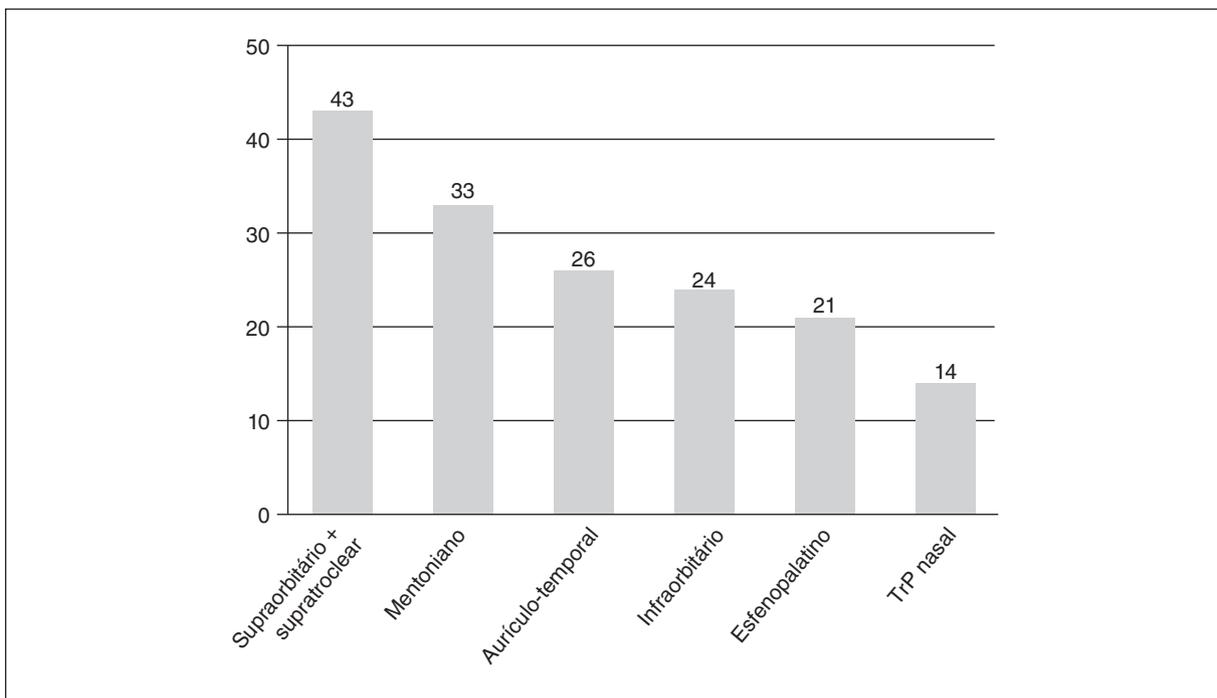


Figura 6. Distribuição dos bloqueios de nervo periférico realizados ao longo do período de um ano. TRP: trigger point neurogênico.

Como não existem testes diagnósticos para a NT idiopática, a escuta ativa continua a ser a única ferramenta fiável.

A gravidade e a natureza da dor conduzem a depressão. Mesmo que a dor esteja controlada, os doentes têm medo do seu retorno, perdem a confiança e controlo da vida, necessitando de empatia e suporte⁴.

Conclusão

A NT é a nevralgia mais comum dentro da dor orofacial limitada à distribuição dos ramos do

nervo trigémeo. A dor é caracteristicamente unilateral, paroxística e com início súbito e duração de alguns segundos a minutos. A dor é descrita como choque elétrico, facada, lancinante ou queimadura. Os fatores desencadeadores são estímulos como o toque, hábitos de higiene diários e mastigação. Os pontos-gatilho são frequentemente encontrados na área ipsilateral enervada pelo ramo do trigémeo. O diagnóstico correto e precoce é importante para formular um plano de abordagem otimizado.

Durante as últimas décadas, ocorreram avanços na abordagem da NT com o objetivo de

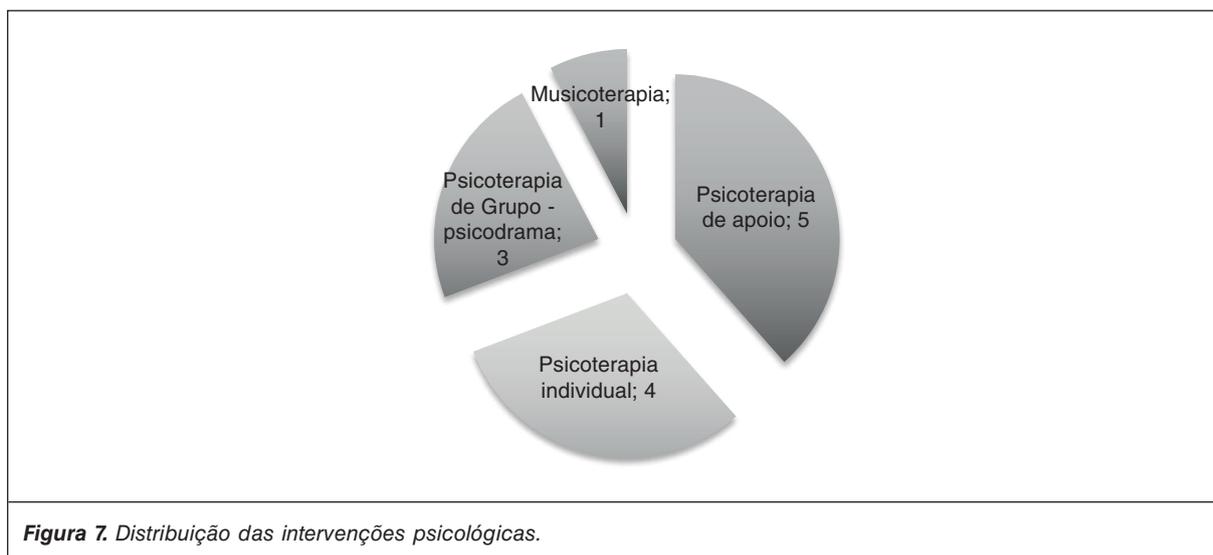


Figura 7. Distribuição das intervenções psicológicas.

reduzir a disfunção física e psicológica do doente. Vários agentes farmacológicos como os anticonvulsivantes revelaram-se eficazes na supressão das crises de NT: o tratamento conservador continua a ser a primeira linha com a utilização de carbamazepínicos antes de serem considerados quaisquer procedimentos invasivos. Algumas opções mais recentes como a toxina botulínica revelaram melhores resultados na combinação com outros fármacos, sobretudo Carbamazepina e Baclofeno. Dado o impacto negativo, na qualidade de vida, a intervenção psicológica não pode ser negligenciada, a par das intervenções farmacológicas e cirúrgicas⁵.

Bibliografia

1. Vasappa CK, et al. Trigeminal neuralgia, BJA Education. 2016;16(10): 353-6.
2. Neuralgia do trigêmeo, Ano Global contra a dor Orofacial, Outubro 2013-Outubro 2014, International Association for the Study of Pain.
3. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia 2013;33:774-8.
4. Zakrzewska JM, Padfield D. The patient's journey through trigeminal neuralgia. Pain: Clinical Updates. 2014;22:1-8.
5. Navya NK, Sujatha GP, Ashok L. Physical and psychological distress – trigeminal neuralgia: A case report, Journal of Advanced Clinical & Research Insights. 2017;4:72-5.
6. Gronseth G, Cruccu G, Alksne J, et al. Practice parameter: the diagnostic evaluation and treatment of trigeminal neuralgia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the European Federation of Neurological Societies. Neurology. 2008;71:1183-90.
7. Sindrup SH, Jensen TS. Pharmacotherapy of trigeminal neuralgia. Clin J Pain. 2002;18(1):22-7.

Eficácia da Acupuntura na Disfunção Temporomandibular – Revisão da Literatura

Maria Pais Carvalho¹, António Encarnação², Irina Peixoto³, Pedro Teixeira¹, Mário Ferreira Vaz¹, Nelson Albuquerque¹, Bruno Silva Lopes¹ e Jorge Caldas³

Resumo

Introdução: A disfunção da articulação temporomandibular (DTM) é uma síndrome clínica que envolve os músculos mastigatórios, a articulação temporomandibular e outras estruturas músculo-esqueléticas da cabeça e pescoço¹. Semilogicamente, é caracterizada por dor orofacial, otalgia, cefaleias e limitação da abertura bucal². Existem vários tratamentos indicados, de entre os quais, a acupuntura. Atualmente, esta é uma técnica cada vez mais aceite e praticada no tratamento da dor¹. **Objetivo:** O estudo tem como objetivo rever a eficácia da acupuntura no tratamento da DTM. **Materiais e métodos:** Foi realizada uma pesquisa nas plataformas eletrónicas: Pubmed, EMBASE, The Cochrane Library, Scielo e IndexRMP, utilizando os termos medical subject heading (MeSH): acupuntura e disfunção temporomandibular. De um total de 35 artigos, entre casos clínicos, *randomized controlled trials* (RCTs), revisões descritivas e revisões sistemáticas com meta-análises, publicados nos anos de 2010 a 2017, foram selecionadas 4 meta-análises e 1 revisão da literatura. **Resultados:** De vários parâmetros clínicos, os mais estudados foram a dor orofacial, a sensibilidade à palpação muscular e a abertura bucal, com as duas primeiras a apresentar achados positivos mais consistentes. Nos estudos comparativos, a acupuntura demonstrou-se mais eficaz no alívio da dor, na redução da sensibilidade à palpação e no aumento da abertura bucal, comparativamente, com o placebo. Em comparação com outras terapêuticas conservadoras, os resultados diferiram de análise para análise. A redução da sensibilidade à palpação foi o parâmetro unânime em todas as análises, que demonstrou eficácia superior, relativamente aos outros tratamentos. Relativamente aos protocolos de tratamento descritos, estes foram muito variáveis. Os pontos de acupuntura mais usados incluíam pontos dos músculos mastigatórios, face, extremidade cefálica e membros superiores, nomeadamente, ST6, ST7, SJ21, SJ17, SI18, Taiyang, Yintang e LI4. Foram encontrados poucos efeitos adversos descritos. **Conclusões:** Nesta revisão da literatura, concluímos que a acupuntura é um tratamento eficaz no tratamento da dor por DTM. Evidenciamos ser uma técnica explicada à luz dos conhecimentos médicos ocidentais, e com importância terapêutica crescente. Apesar dos resultados encontrados serem promissores, alguns autores reforçam a necessidade de ensaios clínicos com melhores metodologias e amostragens maiores.

Palavras-chave: Disfunção temporomandibular. Disfunção da articulação temporomandibular. Tratamento. Eficácia. Acupuntura.

¹Médica/o Interna de Formação Específica em Medicina Física

Reabilitação no Centro Hospitalar Tondela-Viseu, Viseu

²Médico Especialista em Medicina Física

Reabilitação, Competência em Acupuntura Médica
Braga

³Médica/o Especialista em Medicina Física

Reabilitação no Centro Hospitalar Tondela-Viseu

Viseu

E-mail: conchacarvalho@hotmail.com

Abstract

Introdução: Temporomandibular disorder (TMD) is a clinical syndrome involving the masticatory muscles, the temporomandibular joint and head and cervical muscle-skeletal structures.¹ The most frequent clinical findings are orofacial pain, ear pain and mouth opening limitation.² There are several treatments indicated in medical literature, one of them is acupuncture. Nowadays, this therapeutic technique is increasingly being used for pain treatment.¹ **Objetivo:** The aim of our study is to review the effectiveness of acupuncture for the symptomatic treatment of TMD. **Materials and methods:** By using the electronic databases: Pubmed, EMBASE, The Cochrane Library, Scielo e IndexRMP, we searched for the MESH terms: Acupuncture and Temporomandibular disorder. From a total of 35 studies, among clinical cases, randomized controlled trials (RCT), reviews, systematic reviews and meta-analysis, published during the years 2010 to 2017, we selected 4 meta-analysis and 1 review. **Results:** The most evaluated clinical parameters are orofacial pain, muscle tenderness and mouth opening limitation. The first two parameters present more consistent findings. Acupuncture is more effective in relieving pain and muscle tenderness and in improving mouth opening, comparing to placebo. Regarding other treatments, comparative results are variable. Acupuncture showed better outcomes, in comparison to all others therapeutic strategies, in reducing muscle tenderness. Treatment protocols vary from author to author. The most selected acupuncture points are the ones involving masticatory muscles, facial muscles, head and upper limb (ST6, ST7, SJ21, SJ17, SI18, Taiyang, Yintang e LI4). Adverse reactions are rare. **Conclusions:** In this literature review, we conclude that acupuncture is an effective treatment for TMD pain. We highlight the western medical knowledge behind acupuncture, and the reason why this technique is growing in scientific evidence on the treatment of pain syndromes. Our findings are encouraging, although many authors report the need of bigger clinical studies and better methodologies. (Dor. 2017;25(4):26-32)

Corresponding author: Maria Pais Carvalho, conchacarvalho@hotmail.com

Key words: Temporomandibular disorder. Treatment. Efficacy. Acupuncture.

Introdução

A disfunção da articulação temporomandibular (DTM) é um diagnóstico pouco específico, que pode ser caracterizado por um grupo de síndromes algícas, envolvendo os músculos da mastigação e/ou a articulação temporomandibular (ATM)³.

A sua causa é difícil de identificar e muitas vezes é multifatorial. Algumas teorias propõem uma interação complexa entre fatores ambientais e emocionais, com alteração dos mecanismos de regulação da dor. Destacam-se outros fatores: os comportamentais e os físicos. Estes dois últimos relacionam-se com a sobrecarga muscular e articular, consequentes do bruxismo durante o sono. O aumento da pressão intra-articular e os microtraumas conduzem à diminuição do suprimento sanguíneo muscular e articular, com produção de radicais livres, de neuropéptidos pró-inflamatórios nociceptivos, com sensibilização do sistema nervoso periférico e central. Quando o trauma e a sobrecarga intrínseca e extrínseca na ATM superam a capacidade adaptativa dos tecidos musculares e articulares, ocorre a libertação de mediadores inflamatórios que conduzem a fenómenos inflamação, dor e alterações tecidulares progressivas¹.

Segundo a Academia Americana de Dor Orofacial, existem 2 tipos de DTM: miogénica, relacionada com distúrbios dos músculos da

mastigação; e artrogénica, relacionada com ATM (sinovite, capsulite, osteoartrite). Ambos os subtipos podem coexistir, no mesmo doente¹.

O quadro clínico normalmente apresenta-se por dor orofacial crónica, otalgia, cefaleia, sensibilidade à palpação muscular, *clique* articular, diminuição da abertura bucal, dificuldade em mastigar alimentos sólidos¹.

Estudos referem uma elevada prevalência da DTM na população geral: desde 21,5 a 51,8%. A prevalência é maior no sexo feminino (5 F : 1 M), e a incidência é maior entre as faixas etária dos 20 aos 45 anos¹.

Pela sua natureza multifatorial, não existe consenso relativamente ao tratamento mais indicado. As terapêuticas conservadoras continuam a ser de 1.^a linha: desde a educação do doente, ao tratamento farmacológico, à fisioterapia, à goteira de oclusão e à acupuntura³.

A acupuntura é um tratamento cada vez mais usado no tratamento da dor, principalmente nas síndromes algícas miofasciais¹. A acupuntura é uma arte milenar da Medicina Tradicional Chinesa, que consiste na inserção percutânea de agulhas, em partes específicas do corpo, com o objetivo da estimulação dos sistemas nervosos central e periférico. Atualmente, muitos dos seus efeitos terapêuticos já são explicados à luz das bases científicas da Medicina Ocidental, como por exemplo: a redução da dor e da an-

siedade, pela libertação de neurotransmissores e catecolaminas endógenas, como a serotonina, a encefalina e a endorfina; a inibição da dor, pelo bloqueio medular da transmissão aferente periférica da dor, segundo a *Gate Control Theory*; a diminuição da hiperatividade muscular com a desativação de pontos gatilho (PG), com conseqüente relaxamento muscular e redução da dor; melhoria da vascularização local, pela libertação de óxido nítrico³. Além dos seus efeitos terapêuticos, a acupuntura é um tratamento com reduzidos efeitos adversos, tornando-se uma boa alternativa em doentes com comorbilidades cardíacas, renais ou gástricas, que tenham contra-indicações à toma de anti-inflamatórios¹.

Pela reconhecida eficácia terapêutica da acupuntura no tratamento da dor, esta tem sido cada vez mais usada na DTM, principalmente quando a causa é miogénica ou mista. É importante realçar o crescente número de estudos publicados nesta área, nos últimos 10 anos⁴.

Esta revisão da literatura propõe-se a estudar a evidência da eficácia da acupuntura no tratamento da DTM, pela análise de publicações decorridas nos últimos 10 anos.

Materiais e métodos

Para este estudo foi realizada uma pesquisa bibliográfica em 5 bases de dados eletrónicas: Pubmed, EMBASE, The Cochrane Library, Scielo e IndexRMP. Foram selecionados apenas artigos publicados no período de 2007 a 2017, em língua portuguesa ou inglesa, cujo tema fosse a eficácia da acupuntura no tratamento da DTM. Os descritores de pesquisa foram «acupuntura» ou «electroacupuntura» e «disfunção temporomandibular» ou «disfunção da articulação temporomandibular» ou «dor orofacial». De um total de 37 artigos, entre casos clínicos, *randomized controlled trials* (RCTs), meta-análises e revisões da literatura, foram selecionadas 4 meta-análises de RCTs e 1 revisão. Foram incluídos no estudo os dois tipos de intervenção: acupuntura clássica, com punctura de pontos de meridianos chineses, e acupuntura contemporânea, com punctura de pontos extra-meridianos, PG miofasciais e uso de electroestimulação.

Resultados

Do estudo das 4 meta-análises, observámos que estas usaram dados de RCTs que comparavam o efeito da acupuntura com grupos controlo de placebo, isto é, acupuntura superficial, ou com outros tratamentos, nomeadamente lista de espera, fármacos, fisioterapia e ortótese. O número de estudos analisados variou entre 9 e 14, para amostras totais entre os 96 e 808 de

doentes. Todas as revisões, referem que a maioria dos estudos usa amostras de doentes com o diagnóstico de DTM com predomínio miogénico. No entanto, nenhuma descreve critérios de diagnóstico bem definidos.

Nas meta-análises estudadas confirmou-se a prevalência de mulheres de meia idade. Nos 9 RCTs analisados por Wu J, et al³, a média de idades foi de 35 anos, e entre 80 a 100% da população era feminina. Jung A, et al⁷. incluiu um total de 141 doentes, dos 7 RCTs analisados, com uma média de idades de 37,3 anos, com uma razão feminino: masculino de 19.1:1.

Os parâmetros mais estudados incluíam a dor, medida pela escala visual analógica (EVA), a mobilidade articular, com aumento da abertura bucal, e a redução da sensibilidade à palpação muscular.

Em todos os estudos objetivou-se uma melhoria significativa da dor. Wu J, et al³. observou variações na EVA entre 0,09 e 1,56 valores, dependendo se o grupo controlo era o grupo sem tratamento, ou submetidos a outros tratamentos, como acupuntura superficial, laser ou ortótese. As diferenças na EVA atingiram significado estatístico em todos os grupos, exceto no grupo cujo controlo era o tratamento com ortótese. La Touche R, et al⁵. concluiu que a acupuntura é mais eficaz do que o placebo em reduzir a intensidade da dor, em média em 0,83 pontos na EVA.

Os restantes estudos também objetivaram reduções da intensidade da dor estatisticamente significativas, na maioria dos tratamentos comparados. No entanto, confrontando com o tratamento com ortótese e com acupuntura superficial, Cho SH, et al². não encontrou diferenças com significado estatístico. No entanto, encontrou-as quando comparando com fisioterapia, tratamento farmacológico e lista de espera (Tabela 1).

Relativamente ao aumento de abertura bucal, medida em milímetros e em facilidade para a alimentação e atividades de vida diária, todas as revisões encontraram resultados positivos para a melhoria da abertura bucal nos doentes submetidos a acupuntura. No entanto, comparando com outros tratamentos, a diferença não era estatisticamente significativa. Cho SH, et al². foi o único estudo que encontrou algumas diferenças, com significado estatístico, entre grupos de tratamento, nomeadamente, placebo, laser e lista de espera (Tabela 1).

A redução da sensibilidade à palpação foi o terceiro parâmetro mais avaliado. Esta foi mensurada pela EVA e pelo número de músculos palpados com sensibilidade aumentada. Das três análises que avaliaram este último parâmetro, todas concluíram que a acupuntura reduz a sensibilidade à palpação muscular, atingindo diferenças com significância estatística, em comparação com os outros tratamentos (Tabela 1). Wu J, et al³, que usou a EVA na medição

Tabela 1. Tabela resumo dos estudos analisados sobre a eficácia da acupuntura na DTM

Autor	Tipo de estudo	RCTs analisados (N)	Amostra (N)	Parâmetros avaliados		
				Dor	Abertura bucal	Sensibilidade à palpação
Wu J, et al.	Meta-análise	9	231	Melhoria significativa	Melhoria sem signif. estat.	Melhoria significativa
Jung A, et al.	Meta-análise	7	141	Melhoria significativa	Melhoria sem signif. estat.	Melhoria significativa
Cho SH, et al.	Meta-análise	14	808	Melhoria significativa	Melhoria	Melhoria significativa
La Touche, R, et al.	Meta-análise	9	96	Melhoria significativa	–	–
Garbelotti T, et al.	Revisão	–*	–	Melhoria	–	–

*Revisão de um total de 34 artigos, entre revisões narrativas, revisões sistemáticas, ensaios clínicos e descrição de casos.

deste parâmetro, calculou uma diferença média de 1,07 pontos na EVA, em comparação com o grupo placebo.

Relativamente aos aspectos técnicos das intervenções, não existe uniformidade nos tratamentos de acupuntura, nem protocolos *standardizados*. As análises descrevem diferentes pontos de acupuntura, tipos de estimulação (manual e elétrica), número de sessões e tempo de tratamento.

Jung A, et al⁷. descreve protocolos de tratamento que variam entre 1 a 3 semanas, com pontos proximais, da região craniomandibular, e distais dos membros: ST6, ST7, SI18 e LI4, SI2, SI3, respetivamente. Cho SH, et al². descreve o uso dos mesmos pontos, com frequências variadas de sessões, entre 1 a 30. La Touche, R, et al⁵. indica que os tempos de tratamento por sessão variavam entre 15 e 30 minutos, sendo a última, a duração mais praticada. Garbelotti T, et al¹. descreve protocolos com tempos de tratamento e sessões variáveis. Além dos pontos já referidos, descreve ainda outros pontos proximais: TH17, TH21, Taiyang e Yintang.

Os pontos de acupuntura mais escolhidos relacionam-se com os seus efeitos sobre as regiões anatómicas afetadas na DTM. Os pontos proximais, da região craniomandibular, ST6, ST7 e SI18 coincidem com PG de músculos mastigatórios, nomeadamente, masséteres. O ponto Taiyang pode atingir bandas tensas do músculo temporal. O ponto TH21, entre o tragus e o condilo mandibular, permite a punctura do músculo pterigoideu lateral. Relativamente aos pontos distais, LI4, SI2, SI3, estes relacionam-se com

os efeitos centrais da acupuntura, de neuromodulação da dor, já explicados anteriormente (Tabela 2 e Fig. 1).

Quanto aos efeitos adversos relatados nas revisões, Garbelotti T, et al¹. descreve tonturas, náuseas e em alguns casos, eritema local e agravamento álgico transitórios. Cho SH, et al². relata efeitos adversos em apenas 2 RCTs, dos 14 analisados. Estes são considerados *minor*, entre sonolência, aumento temporário da dor e hematoma. Jung A, et al⁷. reporta a ausência de relatos de efeitos adversos.

Discussão

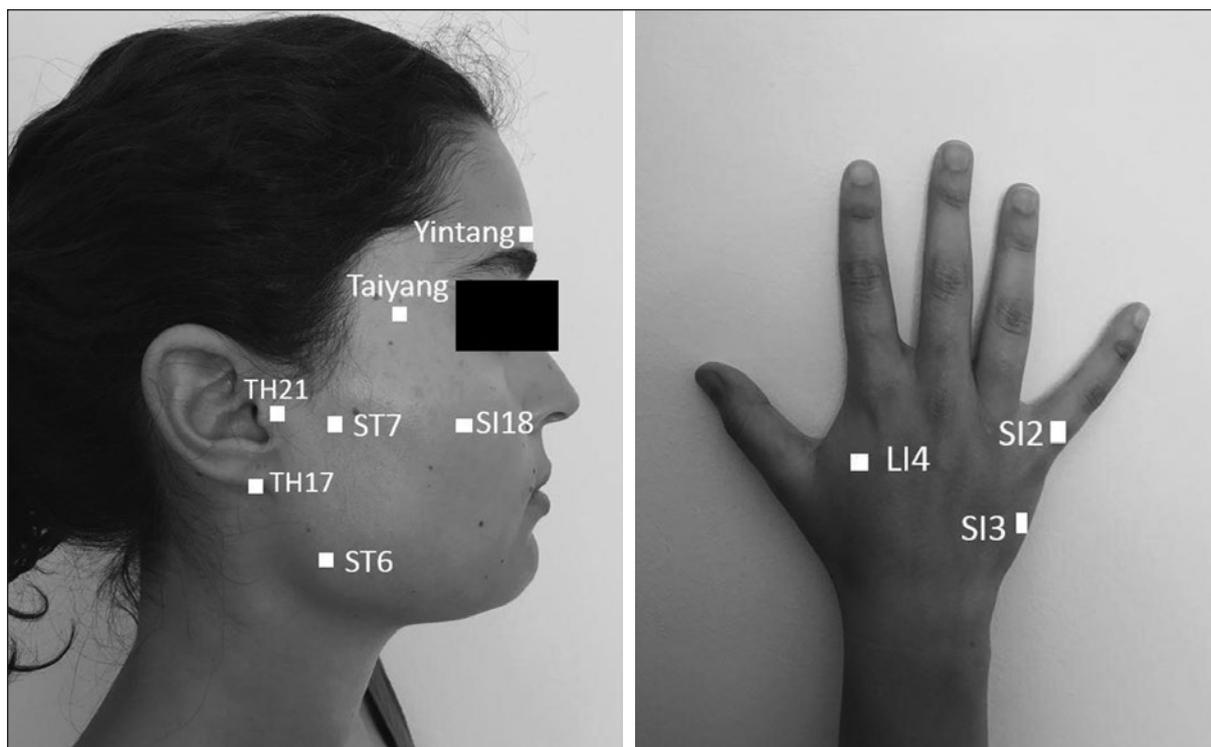
Foi realizada uma análise de 4 meta-análises e 1 revisão descritiva da literatura sobre a eficácia da acupuntura na DTM. As 4 meta-análises usaram RCTs que comparavam o efeito da acupuntura com grupos controlo de placebo, isto é, acupuntura superficial, ou com outros tratamentos, nomeadamente lista de espera, fármacos, fisioterapia e ortótese de oclusão.

O somatório das amostras totais de doentes, nos estudos analisados, foram de 96 a 808 doentes. Em termos epidemiológicos, a maioria eram mulheres de meia-idade, com o diagnóstico de DTM de causa miogénica.

Com esta revisão concluímos que a acupuntura é um tratamento eficaz no tratamento da DTM. Os seus efeitos na dor e na sensibilidade à palpação mostraram-se superiores, em comparação com outras terapêuticas. Apenas em duas análises, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre a acupuntura

Tabela 2. Localização e acção dos pontos de acupuntura mais usados no tratamento da DTM

Pontos	Localização	Acção
ST6	No ângulo da mandíbula, na proeminência do músculo masséter	Desativação de PG
ST7	No bordo inferior do arco zigomático, na inserção do músculo masséter	Desativação de PG
TH17	Na depressão entre a mandíbula e o processo mastoide	Neuromodulação da dor
TH21	No espaço entre o tragus e o côndilo mandibular	Desativação de PG
SI 18	Abaixo do arco zigomático, no bordo anterior do músculo masseter	Desativação de PG
Taiyang	Numa depressão posterior à arcada temporal do osso zigomático – músculo temporal	Desativação de PG
Yintang	Linha média entre as sobrancelhas	Neuromodulação da dor
LI 4	No espaço entre o 1º e 2º metacarpos	Neuromodulação da dor
SI 2 e SI 3	No bordo ulnar, distal e proximal à 5ª articulação metacarpo-falângica	Neuromodulação da dor

**Figura 1.** Localização dos pontos de acupuntura mais usados no tratamento da DTM.

e o tratamento com ortótese. Relativamente ao aumento de abertura bucal, todas as análises encontraram melhoria deste parâmetro, no entanto, comparativamente com as outras terapêuticas a maioria não apresentou diferença significativa.

Não existem protocolos de tratamento *standardizados*, e as análises estudaram vários, entre pontos de acupuntura diferentes, tempo de sessão e números de sessões por doente. No entanto, existem pontos mais comumente usados no tratamento da dor orofacial induzida pela DTM: ST6, ST7, TH21, SI18, Taiyang (na região craniomandibular) e LI4 (na mão). Muitos destes pontos correspondem a PG dos músculos da mastigação, o que justifica o seu uso mais frequente.

Em todas as análises, a taxa de efeitos adversos foi baixa, e todos os relatos foram de menor relevância clínica.

Apesar dos resultados promissores, esta revisão permitiu concluir que ainda existem controvérsias e limitações na análise da eficácia da acupuntura como tratamento na DTM. No futuro, serão necessários mais estudos com amostras maiores de doentes, com protocolos de tratamento bem definidos e medidas de avaliação uniformizadas.

Este estudo apresenta algumas limitações, nomeadamente nos critérios de inclusão da análise e nas amostras amplas e heterogêneas de doentes e tratamentos, inerentes à natureza da revisão.

Conclusão

A acupuntura é um tratamento eficaz no controlo algico da DTM, principalmente a de origem miogénica, com uma incidência baixa de efeitos adversos.

Bibliografia

1. Garbelotti T, Turci A, Franco-Micheloni A, et al. Effectiveness of acupuncture for temporomandibular disorders and associated symptoms. *Rev Dor*. 2016;17(3):223-7.
2. Cho SH, Whang WW, Acupuncture for temporomandibular disorders: a systematic review. *J Orofac Pain*. 2010; 24:152-62.
3. Wu J, Zhang C, Deng M, et al., Acupuncture therapy in the management of clinical outcomes for temporomandibular disorders, A PRISMA-compliant meta-analysis. *Medicine*, 2017;96:9.
4. Galo R, Torres C, Borsatto M, et al, Acupuncture in the treatment of temporomandibular disorders in Sydenham's chorea patient: a case report. *Acupunct Med*. 2009;27:4.
5. La Touche, R, Goddard, R, Hernandez M, et al. Acupuncture in the treatment of pain in temporomandibular disorders: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin J Pain*. 2010;26:6.
6. Associação Portuguesa para o Estudo a Dor, Disfunções Temporomandibulares, Dor orofacial. <http://www.aped-dor.org/index.php/sobre-a-dor/global-year-pain/dor-orofacial>, consultado dia 24 de Agosto de 2017.
7. Jung A, Shin BC, Ernst E, et al, Acupuncture for treating temporomandibular joint disorders: A systematic review and meta-analysis of randomized, sham-controlled trials. *J Dentistry*, 2011;39: 341-50.

Bibliografia Comentada

- Blasco-Bonora PM, Martín-Pintado-Zugasti A. Effects of myofascial trigger point dry needling in patients with sleep bruxism and temporomandibular disorders: a prospective case series. *Acupunct Med*. 2017;35(1):69-74.
- Branco CA, Fonseca RB, Massetto MO, et al. Perception of the signs and symptoms of temporomandibular disorder in females by using the Pro-TMDMulti protocol and the visual analog scale before and after acupuncture treatment. *Cranio*. 2015:1-7.
- Caramês J, Carvalho F, Real Dias MC, et al. Dor miofascial por pontos gatilho. Uma doença multidisciplinar. *Acta reumatol port*. 2009;34: 38-43.
- De Boever JA, Nilner M, Steenks MH, et al. Educational Committee of the European Academy of Craniomandibular Disorders. Recommendations by the EACD for examination, diagnosis, and management of patients with temporomandibular disorders and orofacial pain by the general dental practitioner. *J Orofac Pain*. 2008;22:268-78.
- Fernández-Carnero J, La Touche R, Fernández-de-Las-Peñas C, et al. Short-term effects of dry needling of active myofascial trigger points in the masseter muscle in patients with temporomandibular disorders. *J Orofac Pain*. 2010;24(1):106-12.
- Ferreira LA, de Oliveira RG, De Paula MV, et al. Laser acupuncture in patients with temporomandibular dysfunction: a randomized controlled trial. *Lasers Med Sci*. 2013;28(6):1549-58.
- Ferreira LA, Grossmann E, Carvalho AC, et al. Ear Acupuncture Therapy for Masticatory Myofascial and Temporomandibular Pain: A Controlled Clinical Trial. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2015;2015: 342507.
- Freitas de Souza R, Lovato da Silva C, Al-Muharraqi M, et al. Interventions for the management of temporomandibular joint osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012.
- Gonzalez-Perez LM, Infante-Cossio P, Urresti-Lopez FJ, et al. Treatment of temporomandibular myofascial pain with deep dry-needling. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2012;17(5): e781-5.
- Grillo CM, Canales Gde L, de Sousa Mda L, et al. Could Acupuncture Be Useful in the Treatment of Temporomandibular Dysfunction? *J Acupunct Meridian Stud*. 2015;8(4):192-9.
- Grillo CM, Wada RS, da Luz Rosário de Sousa M. Acupuncture in the management of acute dental pain. *J Acupunct Meridian Stud*. 2014;7(2):65-70.
- Hotta PT, Hotta TH, Regalo SC, et al. Emg analysis after laser acupuncture in patients with temporomandibular dysfunction (TMD). Implications for practice. *Complement Ther Clin Pract*. 2010;16(3):158-60.
- Huang YF, Lin JC, Yu CH, et al. Clinical effectiveness of laser acupuncture in the treatment of temporomandibular joint disorder. *J Formos Med Assoc*. 2014 Aug;113(8):535-9.
- Hunter EK. Integration of rehabilitation and acupuncture in the treatment of a professional musician with temporomandibular joint dysfunction. *Acupunct Med*. 2011;29(4):298-301.
- Itoh K, Asai S, Kitakoji H, et al. Effects of trigger point acupuncture treatment on temporomandibular disorders: a preliminary randomized clinical trial. *J Acupunct Meridian Stud*. 2012;5(2):57-62.
- Jung A, Shin BC, Ernst E, et al. Acupuncture may be no more effective than sham acupuncture in treating temporomandibular joint disorders. *J Dent*. 2011;39(5):341-50.
- Kang KW, Kim WY, Choi SM, et al. Adjacent, distal, or combination of point-selective effects of acupuncture on temporomandibular joint disorders: A randomized, single-blind, assessor-blind controlled trial. *Integr Med Res*. 2012;1(1):36-40.
- Katsoulis J, Ausfeld-Hafter B, Mericske-Stern R, et al. Laser acupuncture for myofascial pain of the masticatory muscles. A controlled pilot study. *Schweiz Monatsschr Zahnmed*. 2010;120(3):213-25.
- Laurence B. Acupuncture may be no more effective than sham acupuncture in treating temporomandibular joint disorders. *J Evid Based Dent Pract*. 2012;12(1):2-4.
- Lu DP, Lu WI, Lu GP. Phenytoin (Dilantin) and acupuncture therapy in the treatment of intractable oral and facial pain. *Acupunct Electrother Res*. 2011;36(1-2):65-84.
- Noiman M, Garty A, Lev-Ari S, et al. Acupuncture for treating temporomandibular disorder: retrospective study on safety and efficacy. *J Acupunct Meridian Stud*. 2010;3(4):260-6.
- Rosted P, Bundgaard M, Pedersen AM, et al. Acupuncture in the management of anxiety related to dental treatment: a case series. *Acupunct Med*. 2010;28(1):3-5.
- Rosted P, Jørgensen A, Bundgaard M. Temporomandibular dysfunction can contribute to aggravation of tension-type headache: a case report. *Acupunct Med*. 2010;28(3):154-5.

- Schiffman EL. Diagnostic criteria for temporomandibular disorders (DC/TMD) for clinical and research applications: recommendations of the International RDC/TMD Consortium Network and Orofacial Pain Special Interest Group. *J Orofac Pain*; inpress.
- Simma I, Gleditsch JM, Piehslinger E, et al. Immediate effects of microsystem acupuncture in patients with oromyofacial pain and craniomandibular disorders (CMD): a double-blind, placebo-controlled trial. *Br Dent J*. 2009;207(12):E26.
- Sousa ML, Mashuda CS, Siqueira JT, et al. Effects of acupuncture in adults with temporomandibular disorders. *Rev Dor*. 2014;15(2):87-90.
- Ström D, Behrenth E, Carlsson GE, et al. Management of tinnitus and jaw-muscle tenderness using an intraoral appliance and acupuncture. *Swed Dent J*. 2013;37(3):105-10.
- Turo D, Otto P, Sikdar S, et al. Novel Use of Ultrasound Elastography to Quantify Muscle Tissue Changes After Dry Needling of Myofascial Trigger Points in Patients With Chronic Myofascial Pain. *J Ultrasound Med*. 2015;34(12):2149-61.
- Türp JC. Limited evidence that acupuncture is effective for treating temporomandibular disorders. *Evidence-Based Dentistry*. 2011;12(3):89.
- Vicente-Barrero M, Yu-Lu SL, Liminana-Canal JM, et al. The efficacy of acupuncture and decompression splints in the treatment of temporomandibular joint pain-dysfunction syndrome. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2012;17(6):e1028-33.
- White A, Cummings M, Filshie J. *An Introduction to Western Medical Acupuncture*. Churchill Livingstone Elsevier, 2008.

Mecanismos Patofisiológicos da Cistite Intersticial/Síndrome Doloroso Vesical (CI/SDV)

André Canelas¹, Marisa Violante¹ e Célia Duarte Cruz²

Resumo

Objetivo: Rever a evidência disponível sobre o papel do sistema nervoso simpático (SNS) na patofisiologia da Cistite Intersticial / Síndrome Doloroso Vesical (CI/SDV). **Métodos:** Realizou-se uma pesquisa de artigos relevantes nas bases de dados eletrónicas da Medline, EMBASE, Web of Science e Cochrane Library. Apenas publicações escritas em Inglês disponíveis até Maio de 2016 foram avaliadas para possível inclusão. **Resultados:** As verdadeiras causas da CI/SDV permanecem pouco conhecidas, embora vários fatores tenham sido apontados em estudos recentes como causas que despoletam a CI/SDV, incluindo disfunção urotelial, desregulação do sistema imune e inflamação neurogénica. Todos estes fatores estão associados à dor, um dos pilares desta síndrome, que contribui de forma significativa para a deterioração da qualidade de vida destes doentes. No que respeita ao sistema nervoso simpático, o seu papel na fisiopatologia desta doença foi durante muito tempo negligenciado. No entanto, vários estudos recentemente publicados documentam que doentes com CI/SDV apresentam sinais de disfunção autónoma. Além disso, modelos animais de estimulação adrenérgica reproduzem muitos dos aspectos clínicos e histológicos típicos dos doentes com esta patologia. **Conclusão:** A cuidadosa revisão efetuada evidencia que vários fatores possam contribuir para a etiologia da CI/SDV. Nos trabalhos analisados, o SNS surge como um dos principais contribuidores e a sua influência, comprovada experimentalmente, poderá estar subjacente, pelo menos em parte, às múltiplas queixas reportadas por estes doentes, particularmente à dor.

Palavras-chave: Cistite intersticial. Síndrome doloroso. Síndrome doloroso vesical. Sistema nervoso simpático. Fibras adrenérgicas. Sistema nervoso autónomo. Neurotrofinas. Mastócitos. Urotélio.

Abstract

Aim: To review and summarize available published data on the possible influence of sympathetic nervous system in Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome (IC/BPS) pathogenesis. **Methods:** A search for relevant articles was performed in the Medline, EMBASE, Web of Science and Cochrane Library electronic databases. Only English language publications available at May, 2016 were reviewed. **Results:** The true causes of IC/BPS remain elusive. However, several causes have been recently proposed, including epithelial dysfunction, de-regulation of the immune response and neurogenic inflammation. The contribution of the sympathetic nervous

¹Departamento de Medicina Física e de Reabilitação
Centro Hospitalar de Leiria
Leiria, Portugal

²Departamento de Biomedicina
Unidade de Biologia Experimental
Faculdade de Medicina do Porto
NeuroUrologia de Translação, IBMC
Instituto de Biologia Molecular e Celular
Instituto de Investigação e Inovação em Saúde – i3S
Universidade do Porto
Porto, Portugal
E-mail: ccruz@med.up.pt

system to IC/BPS has been traditionally disregarded but there is mounting strong evidence supporting a role of sympathetic dysfunction in IC/BPS pathophysiology. Indeed, published reports indicate that IC/BPS patients show signs of sympathetic hyperactivity and that rat models of chronic adrenergic stimulation reproduce many of clinical aspects and typical histological findings present in IC/BPS patients. **Conclusion:** The reports discussed in the present review indicate that several factors may contribute to the etiology of IC/BPS. Particularly, the sympathetic nervous system emerges as one of the main contributors to IC/BPS pathogenesis. Its influence may underlie at least some of the multiple problems reported by these patients, including pain, one the most afflicting symptoms. (Dor. 2017;25(4):33-40)

Corresponding author: Célia Duarte Cruz, ccruz@med.up.pt

Key words: Interstitial cystitis. Bladder pain syndrome. Painful bladder syndrome. Sympathetic nervous system. Adrenergic fibers. Autonomic nervous system. Neurotrophins. Mast cells. Urothelium.

Introdução

A cistite intersticial/síndrome doloroso vesical (CI/SDV) é uma condição clínica crónica que, apesar do esforço de múltiplos grupos de investigação nacionais e internacionais, continua a constituir um desafio importante, não sendo fácil de diagnosticar nem de tratar. Atualmente, estima-se que a prevalência da CI/SDV nos EUA seja próxima das 100/100.000 mulheres¹, e estudos epidemiológicos recentes europeus apontam uma prevalência de cerca de 200-300/100.000 mulheres². A etiopatogenia desta doença ainda não é totalmente clara e não existe uma cura estabelecida. A definição atualmente mais aceite é a proposta pela Associação Americana de Urologia, segundo a qual a CI/SDV é uma síndrome dolorosa caracterizada por «uma sensação desagradável percebida como relacionada com a bexiga, associada a sintomas do trato urinário inferior com mais de 6 semanas de duração, na ausência de outras causas identificáveis»³.

Um dos sintomas cardinais da CI/SDV é a dor visceral, que se manifesta frequentemente sem alteração patológica que a justifique e que contribui significativamente para a deterioração da qualidade de vida nestes doentes⁴. Além da dor, a CI/SDV é frequentemente acompanhada por outras condições patológicas, relacionadas ou não com o sistema urinário. As comorbilidades mais frequentemente associadas incluem síndrome de cólon irritável, fibromialgia, síndrome de fadiga crónica, síndrome de Sjogren's, dor pélvica crónica, perturbações da ansiedade, enxaqueca, alergias, asma e distúrbios do sono, entre outras⁵, presentes em mais de 90% dos doentes com CI/SDV⁶. Por outro lado, doentes que sofram daquelas patologias têm maior probabilidade de desenvolver CI/SDV num futuro próximo, sendo esta probabilidade proporcional ao número de patologias associadas⁷. Curiosamente, a maioria destas síndromes e a CI/SDV agravam-se em situações de *stress* e respondem a fármacos da mesma família, su-

gerindo semelhanças na patofisiologia destas doenças.

As verdadeiras causas da CI/SDV permanecem desconhecidas, com um grande leque de hipóteses sendo elencado por vários estudos clínicos e experimentais. Desta forma, o objetivo deste estudo foi rever e sintetizar a evidência disponível sobre a possível influência do SNS na patogénese da CI/SDV.

Métodos

Foi levada a cabo uma pesquisa por artigos relevantes nas bases de dados digitais da Medline, EMBASE, Web of Science e Cochrane Library, com diferentes combinações das seguintes palavras-chave: «Interstitial Cystitis», «Bladder Pain Syndrome», «Painful Bladder Syndrome», «Sympathetic Nervous System», «Adrenergic Fibers», «Autonomic Nervous System», «Neurotrophins» e «Mast cells». Apenas publicações escritas em inglês disponíveis até Maio de 2016 foram avaliadas para possível inclusão. Pontualmente, publicações referenciadas pelos artigos selecionados, quando consideradas relevantes, foram também incluídas.

Resultados

Os mecanismos patofisiológicos subjacentes à CI/SDV permanecem pouco esclarecidos. Vários agentes causais têm sido propostos recentemente, incluindo disfunção urotelial, desregulação da resposta imunitária e inflamação neurogénica⁸. Para melhor compreender a CI/SDV, vários modelos animais têm sido estudados, sejam modelos em que a doença é induzida por administração intravesical de substâncias irritantes e/ou estimuladores do sistema imunitário (ácido hidroclórico, terebentina, sulfato de protamina, óleo mostarda, lipopolissacáridos e ciclofosfamida), ou modelos espontâneos como a cistite intersticial felina. Embora com limitações, estes modelos animais apresentam alterações funcionais e histológicas da bexiga semelhantes às observadas nos casos humanos

de CI/SDV e têm sido largamente utilizados em tentativas de identificação das causas desta síndrome^{9,10}. A evidência disponível realça a lesão do urotélio, a ativação das células mastocitárias, a síntese de neurotrofinas (NTs) e a hiperatividade do SNS como fatores chave na patofisiologia da CI/SDV.

Lesão do urotélio: um fator chave na CI/SDV

O urotélio é o epitélio de revestimento específico do trato urinário distal. As junções apertadas e aderentes presentes na sua camada mais superficial, a camada das células em guarda-chuva, juntamente com a fina camada mucosa de glicosaminoglicanos e glicoproteínas que a reveste, formam uma barreira eficaz e impermeável que é essencial à função vesical normal¹¹. Atualmente sabe-se que o urotélio não é apenas uma barreira passiva. A relação anatómica próxima entre o urotélio e os nervos aferentes presentes na lâmina própria, sugere uma interação entre estas estruturas¹². Na sequência de um estímulo mecânico ou químico, as células uroteliais libertam numerosas substâncias. Estas incluem NTs (como o fator de crescimento neuronal, NGF, e o fator de crescimento derivado do cérebro, BDNF), trifosfato de adenosina (ATP), acetilcolina, o óxido nítrico e prostanoídes, que possuem a capacidade de estimular as fibras nervosas sensitivas suburoteliais, provocando dor¹³. As células uroteliais também possuem recetores para as mesmas substâncias¹⁴, resultando em libertação aumentada dos mesmos elementos por efeito autócrino. Além disso, estas substâncias podem também conduzir à ruptura das junções intercelulares e à consequente perda da integridade epitelial¹⁴, o que resulta em aumento da permeabilidade. Estas alterações do urotélio foram já observadas quer em amostras de modelos animais quer em biópsias vesicais de doentes com CI/SDV^{15,16}. O aumento da permeabilidade do urotélio permite a passagem de água, ureia, substâncias pronociceptivas e inflamatórias da urina para o interior da parede vesical, ativando ainda mais as fibras sensitivas e células imunes, o que conduz a inflamação e a dor vesical intensa, como descrita frequentemente por estes doentes¹³.

Mastócitos: uma conexão neuroimunoendócrina

Os mastócitos são células do sistema imune que desempenham um papel importante em múltiplas patologias. Em biópsias vesicais de doentes com CI/SDV, verificou-se que a densidade de mastócitos ativados estava aumentada^{17,18}, sendo que estas células foram observadas na proximidade de fibras nervosas submucosas, sugerindo uma interação entre estas células imunes e a inervação vesical¹⁹. Quando ativadas, os mastócitos libertam histamina, bradicinina, prostaglandinas, leucotrienos, fatores de crescimento, citoquinas e proteá-

ses^{20,21}. A maioria das fibras sensitivas presentes na parede vesical expressam recetores para estes elementos pró-inflamatórios e a ativação destes recetores conduz à sensibilização das fibras sensitivas vesicais, gerando dor e disfunção urinária em doentes com CI/SDV e modelos animais com inflamação vesical^{22,23}. Por sua vez, quando estimuladas, estas fibras podem libertar uma grande variedade de neuropeptídeos que atuam nos mastócitos, amplificando a estimulação dessas células imunes^{24,25}. Desta forma, na CI/SDV cria-se uma interação íntima entre mastócitos e fibras nervosas, a qual pode facilmente tornar-se descontrolada e potenciada por feedback positivo.

Além de contribuírem para a dor e disfunção da bexiga por interação direta com as fibras nervosas sensitivas, os mastócitos podem também contribuir para a remodelação vascular da parede vesical que ocorre na CI/SDV^{26,27}. É bem sabido que os mastócitos ativados libertam triptase que pode provocar extravasamento microvascular²⁸ e fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF), que pode induzir hipervascularidade e glomerulações²⁶, achados endoscópicos típicos em doentes com CI/SDV^{26,28}. Curiosamente, quer a triptase quer o VEGF também podem exacerbar a dor, hiperatividade vesical e inflamação local por se ligarem a recetores específicos expressos pelas células uroteliais, fibras nervosas e células imunes²⁹.

As neurotrofinas na CI/SDV

As NTs são fatores tróficos, produzidas nos tecidos periféricos e necessárias à sobrevivência neuronal³⁰. A bexiga é uma fonte principal de NTs, particularmente das duas mais abundantes: NGF e fator de crescimento derivado do cérebro BDNF³⁰. A concentração destas NTs encontra-se aumentada na bexiga e na urina de doentes com CI/SDV, correlacionando-se positivamente com a severidade dos sintomas reportados³¹. Estes níveis aumentados de NTs na bexiga podem resultar de uma libertação aumentada pelo urotélio³² e células imunes presentes na submucosa³³, contribuindo para a sensibilização das fibras sensitivas vesicais. É bem sabido que os recetores de alta afinidade para o NGF e BDNF, a quinase relacionada com a tropomiosina A (TrkA) e a quinase relacionada com a tropomiosina B (TrkB) respetivamente, são abundantemente expressos por aferentes vesicais e pelo urotélio³⁰. A sua expressão e estado de ativação está aumentado em ratos com cistite crónica³⁴. Após a ligação aos seus recetores específicos, as NTs podem regular a sensibilização dos aferentes vesicais por interação direta com recetores de membrana e regulação da expressão genética. Por exemplo, em aferentes sensitivos, o NGF aumenta rapidamente a expressão do canal iónico recetor de potencial transitório vanilóide tipo 1 (TRPV1)³⁵, assim como

diminui o seu limiar de ativação, tornando-o mais reativo³⁶. O NGF também induz um aumento da expressão do neuropeptídeo substância P e do BDNF nos mesmos aferentes, que podem ser libertados após estimulação daquelas fibras nervosas³⁷. Na bexiga, a substância P e o BDNF podem atuar sobre mastócitos, células uroteliais e fibras nervosas, contribuindo para a dor e hiperatividade vesical^{24,38}. Por sua vez, a libertação de substância P e BDNF ao nível da medula espinhal potencia a transmissão sináptica do impulso doloroso gerado na bexiga, já que a substância P vai ativar neurónios espinhais de 2ª ordem que expressam o seu recetor específico NK1 e que se sabem estarem fortemente envolvidos na cronificação da dor³⁹. Por outro lado, o BDNF ativa neurónios espinhais que expressam o seu recetor específico TrkB^{40,41}. Estes neurónios também expressam o recetor de glutamato N-metil-D-aspartato (NMDA), cuja atividade pode ser potenciada pelo BDNF, contribuindo para um aumento da eficiência da transmissão nociceptiva ao nível da medula espinhal⁴²⁻⁴⁴.

Dada a sua importância na CI/SDV, a modulação das NTs foi proposta como possível mecanismo de redução da dor e de otimização da função vesical. A modulação do NGF com proteínas recombinantes ou anticorpos monoclonais humanizados resulta numa diminuição quer da dor reportada, quer da frequência urinária^{45,46}. Curiosamente, os resultados da administração de anticorpos monoclonais parecem ser mais positivos em mulheres que sofrem de CI/SDV^{47,48}, embora a lista de efeitos secundários ainda seja extensa⁴⁸. No que respeito ao BDNF, a sua modulação apenas foi testada em modelos animais, demonstrando igualmente uma redução significativa nos níveis de dor e da frequência urinária^{49,50}. No entanto, os efeitos adversos observados pode impossibilitar a aplicabilidade clínica desta estratégia terapêutica⁴⁹.

O envolvimento do sistema nervoso simpático na CI/SDV

Atualmente, é bem sabido que o *stress* e a hiperatividade do SNS causam efeitos prejudiciais a nível do sistema imune, endócrino e nervoso e parecem desempenhar um papel importante em vários distúrbios do trato gastrointestinal e urinário, tais como a síndrome de cólon irritável e a CI/SDV^{51,52}. Vários estudos mostram que ratos expostos a várias formas de *stress* exibem sintomas de disfunção vesical incluindo frequência urinária aumentada e comportamentos ansiosos^{53,54}. Adicionalmente, uma resposta exagerada a um estímulo acústico foi demonstrada em gatos diagnosticados com cistite intersticial felina e em doentes com CI/SDV^{55,56}, sugerindo que o *stress* e a atividade do SNS poderão participar na patofisiologia da CI/SDV.

A importância do SNS na CI/SDV foi durante muito tempo negligenciada. Contudo, a densidade de fibras nervosas simpáticas encontra-se aumentada em biópsias vesicais destes doentes⁵⁷, e a concentração urinária de catecolaminas é também ela muito superior em comparação com amostras recolhidas de indivíduos saudáveis⁵⁸, achados que se correlacionam positivamente com a gravidade dos sintomas reportados, nomeadamente da dor⁵⁹. Para um melhor esclarecimento do relacionamento causal do SNS na CI/SDV, foi recentemente desenvolvido um trabalho translacional em que se investigou a atividade do SNS em doentes com CI/SDV e animais experimentais⁶⁰. Em doentes com CI/SDV, os níveis sanguíneos de noradrenalina em repouso e na urina de 24h foram superiores aos verificados em controlos saudáveis. Adicionalmente, o teste TILT realizado revelou uma hiperatividade simpática nestes doentes (Fig. 1). Estes resultados são concordantes com os obtidos noutros estudos que demonstraram uma elevação mais acentuada da pressão sanguínea média e uma frequência cardíaca superior durante a hidrodilatação vesical em doentes com CI/SDV⁶¹. Curiosamente, esta resposta simpática à hidrodilatação correlacionou-se positivamente com a gravidade dos sintomas reportados, mesmo em doentes sob anestesia geral com controlo do nível de dor durante o procedimento⁶². Estes resultados, juntamente com a observação de uma frequência cardíaca superior em doentes com CI/SDV em repouso, apontam para uma anomalia funcional e não estrutural do SNS⁶³. Em doentes com esta patologia, a avaliação da variabilidade da frequência cardíaca permitiu inferir uma diminuição da atividade parassimpática e um desvio no sentido de um predomínio do SNS, sendo estes resultados independentes da intensidade da dor reportada^{64,65}. Além disso, já foi estabelecida correlação entre uma diminuição da pontuação na escala visual analógica para avaliação da dor e a menor excreção urinária em 24h de norepinefrina, conseguida por exemplo, através da injeção intra-trigonal de toxina botulínica³¹. Conjuntamente, estes resultados sugerem que a hiperatividade simpática pode ser uma importante, ou mesmo a principal, causa da CI/SDV.

Para investigar a relação causal entre a hiperatividade adrenérgica e as alterações vesicais verificadas nestes doentes, ratos foram submetidos à administração subcutânea diária de fenilefrina (PHE), uma potente não-catecolamina, predominantemente alfa adrenoreceptor agonista⁶⁰. Em ratos submetidos a estimulação adrenérgica crónica, os comportamentos sugestivos de dor foram óbvios, tendo-se observado um aumento da sensibilidade a estímulos mecânicos (Fig. 2). Os sinais comportamentais de dor foram acompanhados por uma expressão espinhal de Fos aumentada (um indicador de dor a nível da espinhal medula), assim como por hipe-

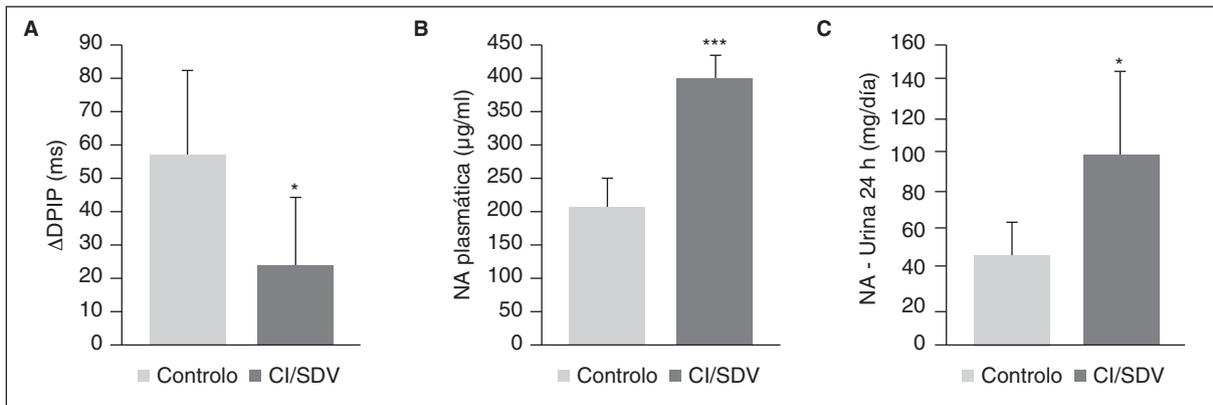


Figura 1. A: Valores médios do desvio padrão dos intervalos de onda P (Δ DPIP) obtidos durante o teste TILT em 10 mulheres com CI/SDV e 10 mulheres saudáveis equiparáveis. O Δ DPIP foi utilizado para monitorizar o incremento na atividade simpática gerado pelas mudanças de posição corporal, uma vez que esta aumenta a frequência cardíaca e consequentemente diminui o intervalo entre as ondas P e a variabilidade normal desses intervalos. **B:** Quantificação dos níveis de noradrenalina (NA) por cromatografia líquida de alta performance no plasma e **C:** em amostras de urina de 24 h, em 18 doentes com CI/SDV e 10 controlos equiparáveis (adaptado de Charrua A, et al.⁶⁰). * $p < 0,05$, *** $p < 0.001$; Teste T emparelhado.

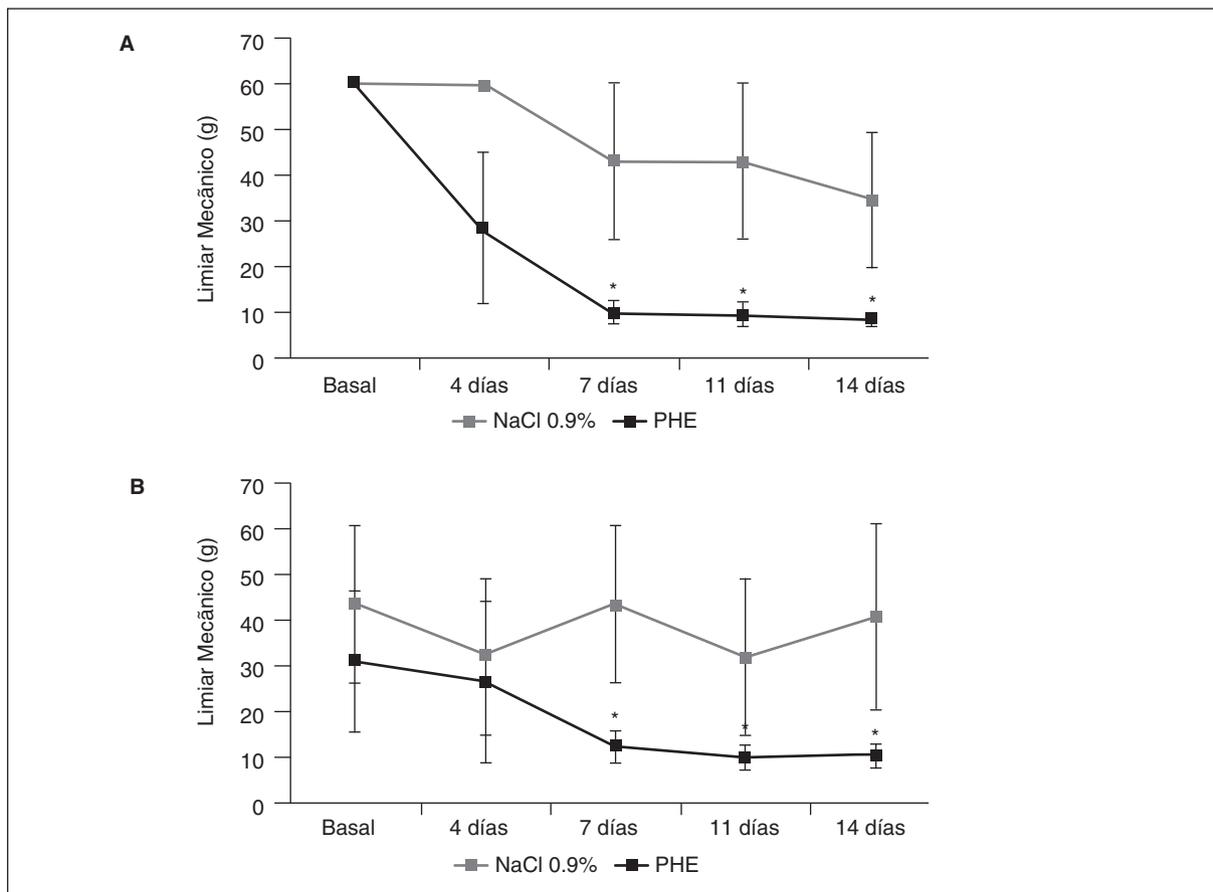


Figura 2. Sensibilidade mecânica do abdómen inferior (A) e da planta da pata (B) após estimulação adrenérgica crónica com 2,5 mg/kg de fenilefrina (PHE, n = 6) ou soro fisiológico (NaCl 0,9%, n = 4) em injeções subcutâneas diárias durante 14 dias. A sensibilidade mecânica foi avaliada usando uma série de 8 monofilamentos de Von Frey (4, 6, 8, 10, 15, 26, 60 g). Considerou-se resposta positiva quando o animal reagiu ao filamento (retirou a pata, retraino o abdómen ou saltou) em 3 de 5 aplicações do monofilamento. O grupo PHE demonstrou um limiar sensitivo significativamente inferior no abdómen e na pata, evidente desde o 7º dia de tratamento (adaptado de Charrua A, et al.⁶⁰). * $p < 0,01$ vs placebo; repeated measures ANOVA seguido pelo teste post-hoc Student-Neuman-Keuls.

ratividade vesical e fecal⁶⁰. A análise histológica das amostras vesicais identificou mastocitose subrotelial e extensas áreas de urotélio com espessura diminuída, semelhante ao que tipicamente se observa em biópsias de doentes com CI/SDV. Adicionalmente, a expressão urotelial de marcadores pró-apoptóticos e a redução na expressão de citoqueratinas observadas nesse estudo, sugere fortemente que a hiperatividade simpática é o mecanismo subjacente responsável pela disfunção urotelial verificada em doentes com CI/SDV^{60,66,67}. A proposta desta nova hipótese pode abrir novas oportunidades para uma melhor compreensão desta síndrome e para o planeamento de estratégias terapêuticas mais eficientes, nomeadamente no controlo da dor.

Discussão

A CI/SDV é uma síndrome heterogénea e os estudos disponíveis salientam um vasto leque de fatores que podem contribuir para a sua patofisiologia. A possível contribuição do SNS foi inicialmente proposta pela observação que estes doentes apresentam uma elevação da pressão arterial média e da frequência cardíaca durante a distensão vesical em comparação com indivíduos saudáveis⁶¹ e um aumento da inervação simpática⁵⁷. Resultados posteriores confirmaram a disfunção simpática em doentes com CI/SDV, avaliada quer pelo teste TILT, quer pela concentração urinária de noradrenalina superior. Em animais experimentais, a administração crónica de fenilefrina replicou muitos dos achados típicos de doentes com CI/SDV, incluindo a dor visceral forte, a disfunção do urotélio, a infiltração por mastócitos e a disfunção visceral⁶⁰. Assim sendo, é muito plausível que a hiperatividade simpática esteja na base desta patologia, embora os mecanismos moleculares e interações celulares que levam a CI/SDV por disfunção simpática ainda permaneçam por esclarecer por completo. A hipótese mais provável é que a libertação de noradrenalina na parede vesical possa ativar as células mastocitárias e linfócitos, que expressam recetores alfa-adrenérgicos⁶⁸. Estas células ativadas libertarão elementos pró-inflamatórios, como interleucinas e prostaglandinas, e NTs que, por sua vez, podem atuar nas terminações sensitivas vesicais, causando dor e disfunção vesical^{19,23}. Além disso, estas moléculas pró-inflamatórias podem também conduzir a uma lesão urotelial severa que amplifica a dor visceral e hiperatividade vesical^{13,57}. Esta libertação de mediadores pelos mastócitos, orquestrada pelo sistema simpático pode explicar o porquê do agravamento da maioria dos sintomas destes doentes perante situações de *stress*.

Uma observação importante é que a administração crónica de PHE também conduziu a uma hiperatividade fecal, a qual é um sinal de

hiperatividade do cólon⁶⁰. Apesar de a ocorrência de sensibilização cruzada entre os órgãos possa ser demonstrada, pelo menos em modelos animais no seguimento de inflamação experimental da bexiga ou do cólon⁶⁹, poderá especular-se que ambas as condições possam ter origem no mesmo fator etiológico em comum, a hiperatividade simpática. De fato, existe uma evidência crescente sobre o papel do SNS no despoletar e na manutenção da dor associada a estas patologias. Doentes com o diagnóstico de cólon irritable apresentam um aumento da inervação simpática e dos níveis de noradrenalina urinária, tal como na CI/SDV⁷⁰. Recentemente, demonstrou-se a existência de uma correlação positiva entre a hiperatividade simpática e a magnitude da dor em doentes com fibromialgia, realçando assim o papel do SNS no despoletar e manutenção da dor crónica⁷¹. De forma semelhante à CI/SDV, a maioria dos estudos que avaliam estas patologias comórbidas com aquela síndrome vesical documentam uma atividade predominante da componente simpática do sistema nervoso autónomo⁷².

Conclusão

A CI/SDV é considerada uma doença multifatorial. O papel do SNS tem sido pouco investigado, mas a sua hiperatividade parece constituir um evento crucial na patofisiologia desta doença. Esta hipótese pode ter implicações clínicas importantes, na medida em que abordagens clínicas diferentes das que têm sido usadas podem ser aplicadas em doentes com CI/SDV. Investigação adicional a nível translacional, combinando o uso de modelos animais de doença e estudos clínicos, é necessária não apenas na identificação do evento despoletador da hiperatividade simpática, mas também para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas inovadoras que sejam mais eficientes.

Bibliografia

- Hanno P, Nordling J, Fall M. Bladder pain syndrome. *Med Clin North Am.* 2011;95:55-73.
- Temml C, Wehrberger C, Riedl C, Ponholzer A, Marszalek M, Madersbacher S. Prevalence and correlates for interstitial cystitis symptoms in women participating in a health screening project. *Eur Urol.* 2007;51:803-8; discussion 9.
- Hanno PM, Burks DA, Clemens JQ, et al. AUA guideline for the diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *J Urol.* 2011;185:2162-70.
- Kouzoukas DE, Ma F, Meyer-Siegler KL, Westlund KN, Hunt DE, Vera PL. Protease-Activated Receptor 4 Induces Bladder Pain through High Mobility Group Box-1. *PLoS One.* 2016;11:e0152055.
- Chelimsky G, Heller E, Buffington CA, Rackley R, Zhang D, Chelimsky T. Co-morbidities of interstitial cystitis. *Front Neurosci.* 2012;6:114.
- Warren JW, van de Merwe JP, Nickel JC. Interstitial cystitis/bladder pain syndrome and nonbladder syndromes: facts and hypotheses. *Urology.* 2011;78:727-32.
- Nickel JC, Tripp DA, Pontari M, et al. Interstitial cystitis/painful bladder syndrome and associated medical conditions with an emphasis on irritable bowel syndrome, fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *J Urol.* 2010;184:1358-63.
- Birder LA. Urinary bladder, cystitis and nerve/urothelial interactions. *Auton Neurosci.* 2014;182:89-94.

9. Buffington CA, Chew DJ, Woodworth BE. Feline interstitial cystitis. *J Am Vet Med Assoc.* 1999;215:682-7.
10. Lin YH, Liu G, Kavran M, et al. Lower urinary tract phenotype of experimental autoimmune cystitis in mouse: a potential animal model for interstitial cystitis. *BJU Int.* 2008;102:1724-30.
11. Birder L. Role of the urothelium in bladder function. *Scand J Urol Nephrol Suppl.* 2004;48-53.
12. Kanai A, Fry C, Ikeda Y, Kullmann FA, Parsons B, Birder L. Implications for bidirectional signaling between afferent nerves and urothelial cells-ICI-RS 2014. *Neurourol Urodyn.* 2016;35:273-7.
13. Birder LA, Hanna-Mitchell AT, Mayer E, Buffington CA. Cystitis, comorbid disorders and associated epithelial dysfunction. *Neurourol Urodyn.* 2011;30:668-72.
14. Birder LA, de Groat WC. Mechanisms of disease: involvement of the urothelium in bladder dysfunction. *Nat Clin Pract Urol.* 2007;4:46-54.
15. Hauser PJ, VanGordon SB, Seavey J, et al. Abnormalities in Expression of Structural, Barrier and Differentiation Related Proteins, and Chondroitin Sulfate in Feline and Human Interstitial Cystitis. *J Urol.* 2015;194:571-7.
16. Towner RA, Wisniewski AB, Wu DH, et al. A Feasibility Study to Determine Whether Clinical Contrast Enhanced Magnetic Resonance Imaging can Detect Increased Bladder Permeability in Patients with Interstitial Cystitis. *J Urol.* 2016;195:631-8.
17. Sant GR, Theoharides TC. The role of the mast-cell in interstitial cystitis. *Urol Clin North Am.* 1994;21:41-53.
18. Theoharides TC, Sant GR, el-Mansoury M, Letourneau R, Ucci AA Jr., Meares EM Jr. Activation of bladder mast cells in interstitial cystitis: a light and electron microscopic study. *J Urol.* 1995;153:629-36.
19. Letourneau R, Pang X, Sant GR, Theoharides TC. Intragranular activation of bladder mast cells and their association with nerve processes in interstitial cystitis. *Br J Urol.* 1996;77:41-54.
20. Galli SJ. New concepts about the mast cell. *N Engl J Med.* 1993;328:257-65.
21. Theoharides TC, Valent P, Akin C. Mast Cells, Mastocytosis, and Related Disorders. *N Engl J Med.* 2015;373:163-72.
22. Theoharides TC, Kempuraj D, Sant GR. Mast cell involvement in interstitial cystitis: A review of human and experimental evidence. *Urology.* 2001;57:47-55.
23. Sant GR, Kempuraj D, Marchand JE, Theoharides TC. The mast cell in interstitial cystitis: role in pathophysiology and pathogenesis. *Urology.* 2007;69:34-40.
24. Spanos C, Pang XZ, Ligris K, et al. Stress-induced bladder mast cell activation: Implications for interstitial cystitis. *J Urol.* 1997;157:669-72.
25. Zhang L, Song J, Hou X. Mast Cells and Irritable Bowel Syndrome: From the Bench to the Bedside. *J Neurogastroenterol Motil.* 2016;22:181-92.
26. Tamaki M, Saito R, Ogawa O, Yoshimura N, Ueda T. Possible mechanisms inducing glomerulations in interstitial cystitis: Relationship between endoscopic findings and expression of angiogenic growth factors. *J Urol.* 2004;172:945-8.
27. Homma Y, Ueda T, Tomoe H, et al. Clinical guidelines for interstitial cystitis and hypersensitive bladder syndrome. *Int J Urol.* 2009;16:597-615.
28. Boucher W, Elmansoury M, Pang X, Sant GR, Theoharides TC. Elevated mast-cell tryptase in the urine of patients with interstitial cystitis. *Br J Urol.* 1995;76:94-100.
29. Saban MR, Backer JM, Backer MV, et al. VEGF receptors and neuropilins are expressed in the urothelial and neuronal cells in normal mouse urinary bladder and are upregulated in inflammation. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2008;295:F60-72.
30. Cruz CD. Neurotrophins in bladder function: What do we know and where do we go from here? *Neurourol Urodyn.* 2014;33:39-45.
31. Pinto R, Lopes T, Frias B, et al. Trigonal Injection of Botulinum Toxin A in Patients with Refractory Bladder Pain Syndrome/Interstitial Cystitis. *Eur Urol.* 2010;58:360-5.
32. Schnegelsberg B, Sun TT, Cain G, et al. Overexpression of NGF in mouse urothelium leads to neuronal hyperinnervation, pelvic sensitivity, and changes in urinary bladder function. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2010;298:R534-47.
33. Freund-Michel V, Frossard N. The nerve growth factor and its receptors in airway inflammatory diseases. *Pharmacol Ther.* 2008;117:52-76.
34. Qiao LY, Vizzard MA. Cystitis-induced upregulation of tyrosine kinase (TrkA, TrkB) receptor expression and phosphorylation in rat micturition pathways. *J Comp Neurol.* 2002;454:200-11.
35. Zhang X, Huang J, McNaughton PA. NGF rapidly increases membrane expression of TRPV1 heat-gated ion channels. *EMBO J.* 2005;24:4211-23.
36. Chuang HH, Prescott ED, Kong H, et al. Bradykinin and nerve growth factor release the capsaicin receptor from PtdIns(4,5)P2-mediated inhibition. *Nature.* 2001;411:957-62.
37. Mantyh PW, Koltzenburg M, Mendell LM, Tive L, Shelton DL. Antagonism of Nerve Growth Factor-TrkA Signaling and the Relief of Pain. *Anesthesiology.* 2011;115:189-204.
38. Vesela R, Aronsson P, Andersson M, Wsol V, Tobin G. The potential of non-adrenergic, non-cholinergic targets in the treatment of interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *J Physiol Pharmacol.* 2012;63:209-16.
39. Budai D, Khasabov SG, Mantyh PW, Simone DA. NK-1 receptors modulate the excitability of ON cells in the rostral ventromedial medulla. *J Neurophysiol.* 2007;97:1388-95.
40. Pezet S, Malcangio M, McMahon SB. BDNF: a neuromodulator in nociceptive pathways? *Brain Res Brain Res Rev.* 2002;40:240-9.
41. Pezet S, McMahon SB. Neurotrophins: mediators and modulators of pain. *Annu Rev Neurosci.* 2006;29:507-38.
42. Thompson SW, Bennett DL, Kerr BJ, Bradbury EJ, McMahon SB. Brain-derived neurotrophic factor is an endogenous modulator of nociceptive responses in the spinal cord. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999;96:7714-8.
43. Slack SE, Pezet S, McMahon SB, Thompson SW, Malcangio M. Brain-derived neurotrophic factor induces NMDA receptor subunit one phosphorylation via ERK and PKC in the rat spinal cord. *Eur J Neurosci.* 2004;20:1769-78.
44. Slack SE, Grist J, Mac Q, McMahon SB, Pezet S. TrkB expression and phospho-ERK activation by brain-derived neurotrophic factor in rat spinothalamic tract neurons. *J Comp Neurol.* 2005;489:59-68.
45. Hu VY, Zvara P, Dattilio A, et al. Decrease in bladder overactivity with REN1820 in rats with cyclophosphamide induced cystitis. *J Urol.* 2005;173:1016-21.
46. Evans RJ, Moldwin RM, Cossons N, Darekar A, Mills IW, Scholfield D. Proof of Concept Trial of Tanezumab for the Treatment of Symptoms Associated With Interstitial Cystitis. *J Urol.* 2011;185:1716-21.
47. Nickel JC, Mills IW, Crook TJ, et al. Tanezumab Reduces Pain in Women with Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome and Patients with Nonurological Associated Somatic Syndromes. *J Urol.* 2016;195:942-8.
48. Nickel JC, Mills IW, Crook TJ, et al. Tanezumab Reduces Pain in Women with Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome and Patients with Nonurological Associated Somatic Syndromes. *J Urol.* 2016;195:942-8.
49. Frias B, Allen S, Dawbarn D, Charrua A, Cruz F, Cruz CD. Brain-derived neurotrophic factor, acting at the spinal cord level, participates in bladder hyperactivity and referred pain during chronic bladder inflammation. *Neuroscience.* 2013;234:88-102.
50. Pinto R, Frias B, Allen S, et al. Sequestration of brain derived nerve factor by intravenous delivery of TrkB-Ig(2) reduces bladder overactivity and noxious input in animals with chronic cystitis. *Neuroscience.* 2010;166:907-16.
51. Zhang C, Rui YY, Zhou YY, et al. Adrenergic beta2-receptors mediates visceral hypersensitivity induced by heterotypic intermittent stress in rats. *PLoS One.* 2014;9:e94726.
52. Ercan F, San T, Cavdar S. The effects of cold-restraint stress on urinary bladder wall compared with interstitial cystitis morphology. *Urol Res.* 1999;27:454-61.
53. Wood SK, Baez MA, Bhatnagar S, Valentino RJ. Social stress-induced bladder dysfunction: potential role of corticotropin-releasing factor. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2009;296:R1671-8.
54. Merrill L, Malley S, Vizzard MA. Repeated variate stress in male rats induces increased voiding frequency, somatic sensitivity, and urinary bladder nerve growth factor expression. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2013;305:R147-R56.
55. Twiss C, Kilpatrick L, Craske M, et al. Increased startle responses in interstitial cystitis: evidence for central hyperresponsiveness to visceral related threat. *J Urol.* 2009;181:2127-33.
56. Hague DW, Stella JL, Buffington CA. Effects of interstitial cystitis on the acoustic startle reflex in cats. *Am J Vet Res.* 2013;74:144-7.
57. Peekler R, Aldenborg F, Dahlstrom A, Johansson SL, Li JY, Fall M. Increased tyrosine hydroxylase immunoreactivity in bladder tissue from patients with classic and nonulcer interstitial cystitis. *J Urol.* 2000;163:1112-5.
58. Stein PC, Torri A, Parsons CL. Elevated urinary norepinephrine in interstitial cystitis. *Urology.* 1999;53:1140-3.
59. Lundeberg T, Liedberg H, Nordling L, Theodorsson E, Owzarski A, Ekman P. Interstitial cystitis - correlation with nerve-fibers, mast-cells and histamine. *Br J Urol.* 1993;71:427-9.
60. Charrua A, Pinto R, Taylor A, et al. Can the adrenergic system be implicated in the pathophysiology of bladder pain syndrome/interstitial cystitis? A clinical and experimental study. *Neurourol Urodyn.* 2015;34:489-96.

61. Stav K, Lang E, Fanus Z, Leibovici D. Autonomic response during bladder hydrodistention in patients with bladder pain syndrome. *J Urol.* 2012;188:117-21.
62. Kim SW, Son HS, Troya IS, et al. Autonomic response during bladder hydrodistention reflects the severity of symptoms in patients with bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *NeuroUrol Urodyn.* 2017;36:677-682.
63. Chelimsky G, McCabe NP, Janata J, et al. Autonomic testing of women with interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Clin Auton Res.* 2014;24:161-6.
64. Chelimsky G, Simpson P, McCabe N, Zhang L, Chelimsky T. Autonomic Testing in Women with Chronic Pelvic Pain. *J Urol.* 2016;196:429-34.
65. Williams DP, Chelimsky G, McCabe NP, et al. Effects of Chronic Pelvic Pain on Heart Rate Variability in Women. *J Urol.* 2015;194:1289-94.
66. Klumpp DJ. Re: Shie et al.: Increased cell apoptosis of urothelium mediated by inflammation in interstitial cystitis/painful bladder syndrome (*Urology* 2012;79:484.e7-484.e13). *Urology.* 2012;79:748-50; author reply 750-1.
67. Charrua A, Pinto R, Taylor A, et al. Can the adrenergic system be implicated in the pathophysiology of bladder pain syndrome/interstitial cystitis? A clinical and experimental study. *NeuroUrol Urodyn.* 2015;34:489-96.
68. Grisanti LA, Perez DM, Porter JE. Modulation of immune cell function by alpha(1)-adrenergic receptor activation. *Curr Top Membr.* 2011;67:113-38.
69. Brumovsky PR, La JH, McCarthy CJ, Hokfelt T, Gebhart GF. Dorsal root ganglion neurons innervating pelvic organs in the mouse express tyrosine hydroxylase. *Neuroscience.* 2012;223:77-91.
70. Deechakawan W, Heitkemper MM, Cain KC, Burr RL, Jarrett ME. Anxiety, depression, and catecholamine levels after self-management intervention in irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Nurs.* 2014;37:24-32.
71. Zamuner AR, Barbic F, Dipaola F, et al. Relationship between sympathetic activity and pain intensity in fibromyalgia. *Clini Exp Rheumatol.* 2015;33:S53-7.
72. Martinez-Martinez LA, Mora T, Vargas A, Fuentes-Iniestra M, Martinez-Lavin M. Sympathetic nervous system dysfunction in fibromyalgia, chronic fatigue syndrome, irritable bowel syndrome, and interstitial cystitis: a review of case-control studies. *J Clin Rheumatol.* 2014;20:146-50.