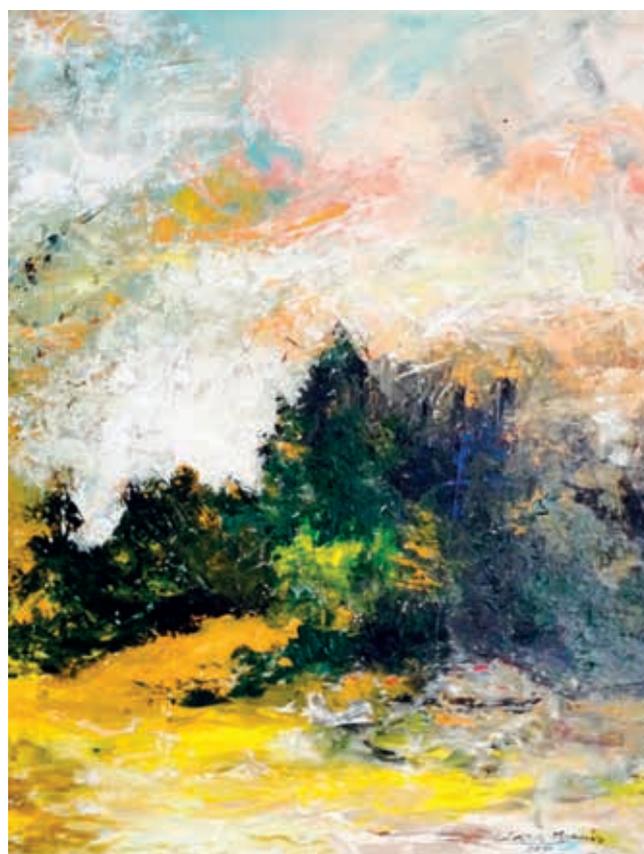


Editorial	3
Mensagem do Presidente da APED	5
Efeito da Estimulação Elétrica Nervosa Transcutânea no Alívio da Lombalgia Crónica: Revisão Baseada na Evidência	6
Dor Neuropática no Doente Oncológico – Impacto na Qualidade de Vida e Abordagem Terapêutica	11
Aplicação Intratecal de Toxina Botulínica Melhora a Dor e os Sintomas Urinários Causados pela Cistite Intersticial – Estudo Experimental Efetuado no Rato	19
Dor Crónica após Acidente Vascular Cerebral	31
A Vulnerabilidade à Dor: da Subjetividade à Evidência	37
Mau Uso e Dependência de Benzodiazepinas	40
Mitos e Efeitos Secundários dos Fármacos Analgésicos: Proteção Gástrica e Obstipação	43



Director da revista

Sílvia Vaz Serra

EditoresCristina Catana
Graça Mesquita
Ricardo Pestana
Rosário Alonso

Editorial Sílvia Vaz Serra	3
Mensagem do Presidente da APED Ana Pedro	5
Efeito da Estimulação Elétrica Nervosa Transcutânea no Alívio da Lombalgia Crónica: Revisão Baseada na Evidência José Pedro Águeda, Carolina Baptista Araújo, João Almeida Moura, Tânia Dias e Maria Carlos Cativo	6
Dor Neuropática no Doente Oncológico - Impacto na Qualidade de Vida e Abordagem Terapêutica Andreia Fernandes e Ana Marcos	11
Aplicação Intratecal de Toxina Botulínica Melhora a Dor e os Sintomas Urinários Causados pela Cistite Intersticial - Estudo Experimental Efetuado no Rato Ana Coelho, Raquel Oliveira, Célia Cruz, Francisco Cruz e António Avelino	19
Dor Crónica após Acidente Vascular Cerebral Cláudia Gemelgo e Filipe Antunes	31
A Vulnerabilidade à Dor: da Subjetividade à Evidência José Manuel Borges	37
Mau Uso e Dependência de Benzodiazepinas L. Santos, H. Conceição e C. Gonçalves	40
Mitos e Efeitos Secundários dos Fármacos Analgésicos: Proteção Gástrica e Obstipação V.M. Pereira e G. Faria	43

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.

Curriculo 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

© 2016 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.: 3228AP162



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.

Editorial

Silvia Vaz Serra

O lá. Este é o último volume com a face desta equipa editorial. É o momento e a altura oportuna para agradecer à direção desta grande associação o apoio, o incentivo e a tolerância com que lidaram com as minhas falhas e devaneios. Um obrigado, sincero. A palavra seguinte de gratidão é endereçada aos editores desta revista. Desculpem qualquer falha ou inoperância. Como gosto de dizer, acho que se pode fazer sempre mais e melhor, mas tudo o que viu a luz do dia teve sempre por base a procura da qualidade e a partilha do conhecimento. Não se conseguiu alcançar, conhecer a crítica construtiva de quem nos lê – o aporte dos leitores, entre outras coisas... Fica sempre muito para fazer! Uma última palavra de agradecimento a todos os que aceitaram colaborar nesta revista com os excelentes artigos que engrandeceram e qualificaram a nossa revista.

Mas..., vou continuar a agradecer a confiança da nova direção da APED, na pessoa da sua presidente recém-eleita, pelo desafio lançado de continuar a comandar esta nossa revista. As pessoas e os cargos não se devem eternizar pelo risco de se não inovarem, de ficarem presos a um mesmo olhar, fechado, em espiral recessivo (como as finanças...). Mas (há sempre tantos mas), decidi aceitar: penso que o caminho ainda ficou a meio. Espero que o tempo venha a reconhecer que foi uma sábia decisão. O corpo editorial tem novas colaboradoras, o que irá, naturalmente e de forma salutar, ocasionar uma revista diferente, revitalizada e traduzindo uma nova visão e um novo olhar. Contamos com todos.

Mas vamos ao que nos trouxe aqui: novos e excelentes artigos neste volume (com muito atraso..., muito de acordo com os tempos «pouco tradicionais» deste mundo novo). Assim nunca mais indexamos a revista!

O tratamento das síndromes neuropáticas no doente oncológico é desafiante, e pode envolver múltiplas intervenções, farmacológicas e não farmacológicas. Neste excelente artigo, é avaliado o impacto da dor neuropática na qualidade de vida, no *outcome* e sobrevivência dos doentes, e é feita uma análise das diferentes abordagens terapêuticas. É feito enfoque na necessidade de prevenção, diagnóstico e tratamento precoces, sendo a pedra de toque a individualização da terapêutica. Os autores realçam, correntemente, a importância de mais estudos

epidemiológicos: identificar, caracterizar para melhor atuar. A reter.

A lombalgia, as diversas abordagens terapêuticas e as suas consequências continuam no centro do debate científico. Os autores propõem-se fazer a avaliação de uma estratégia conservadora na abordagem ao síndrome da cirurgia falhada da coluna (SCFC): qual o impacto desta abordagem na melhoria da dor e défices neurológicos, e de que forma isso se traduz em ganhos em qualidade de vida nestes doentes. É sugerido o estudo criterioso a todos os doentes, com propostas de cirurgia à coluna, com avaliação clínica e das comorbilidades psicológicas, com vista à prevenção de SCFC e à transmissão ao doente das possíveis implicações e resultados. Na presença de possível SCFC, o acompanhamento precoce destes doentes por uma equipa multidisciplinar que possibilite uma abordagem biopsicossocial é mandatário.

O ponto de partida para o estudo experimental que a seguir se transmite tem por base a demonstração de que a toxina botulínica do tipo A tem propriedades antinociceptivas. No presente trabalho, são estudados os efeitos da administração intratecal de toxina botulínica do tipo A (Onabot/A) no sistema nervoso central e periférico, utilizando um modelo animal de dor inflamatória e hiperatividade vesical induzidas pela administração de ciclofosfamida (CYP). Verifica-se que a toxina atua por clivagem direta da proteína SNAP-25 no sistema nervoso central, e induz um efeito direto nas vias centrais de controlo da dor. É realçada a relevância da via de administração IT, que deveria ser estudada de forma mais aprofundada devido ao seu potencial como alternativa válida no tratamento de casos de dor intratável. Esta via de administração poderá também ser explorada no tratamento de outras patologias caracterizadas por sintomas de dor intratável. Um bom exemplo da adequação do estudo experimental à clínica.

O artigo seguinte aborda os mitos e efeitos secundários dos fármacos analgésicos: proteção gástrica e obstipação. Uma excelente revisão e chamada de atenção, atual e pertinente. Realce para os fatores de risco para toxicidade GI dos AINE (nunca é demais assinalar): anti-coagulantes; corticoides; doses altas de AINE; idade superior a 65 anos; úlcera prévia; aspirina em baixa dose e infeção a *H.pylori*. Os IBP revolucionaram a terapêutica da patologia GI alta dada a sua elevada eficácia, contudo, a neces-

sidade de manutenção da terapêutica a longo prazo deve ser reavaliada. A obstipação é o efeito secundário mais comum e persistente da analgesia com opióides, como todos sabemos. Também todos sabemos que a base da prevenção e do tratamento assenta na hidratação, exercício físico e ingestão de fibra, mas também todos sabemos quão difícil é implementar e incutir estas regras básicas. É necessário insistir! Não são esquecidos, no entanto, todas as opções terapêuticas convencionais e os casos refratários. Uma excelente síntese.

Dor crónica após acidente vascular cerebral: artigo de revisão. A dor após um acidente vascular (AVC) é um problema prevalente, mas subestimado, que limita significativamente a qualidade de vida dos doentes vítimas de AVC. Uma vez mais se aborda a qualidade de vida – aspecto fulcral! Entre os quadros algícos mais comuns, estão a patologia músculo-esquelética; a omalgia do doente hemiplégico; a dor relacionada com a espasticidade e a dor central pós-AVC (dor neuropática central e síndrome doloroso regional complexo). Os autores abordam, para cada uma delas, estratégias diagnósticas e terapêuticas distintas. É salientado que o conhecimento de cada um destes quadros dolorosos é essencial para o diagnóstico, seguimento e tratamento de qualquer doente com sequelas dolorosas decorrentes de um acidente vascular cerebral. Constitui um verdadeiro desafio para o clínico. Temos aqui algo que nos ajuda.

«Mau uso e dependência de benzodiazepinas» é o título de mais um excelente artigo sobre o qual todos devemos meditar. Portugal apresenta dos maiores níveis de utilização de benzodiazepinas a nível europeu, facto realçado no relatório da organização internacional de controlo de estupefacientes. Os autores referem que estes valores elevados podem traduzir a extrapolação das indicações terapêuticas das benzodiazepinas, assim como dos períodos de tratamento recomendados. Este é um importante

problema de saúde pública que deve ser alvo de uma intervenção mais direcionada. Chamada de atenção para que, de modo a evitar todos estes efeitos adversos, estes fármacos não devam ser prescritos como ansiolíticos ou hipnóticos durante mais de quatro semanas. É descrita a forma como deverá ser efetuada a suspensão gradual destes fármacos. É didático ao alertar para o potencial de dependência e abuso desta classe farmacológica; ao realçar a importância de informar/sensibilizar prescritores e usuários; ao identificar os riscos inerentes destes fármacos e ao pugnar para que sejam respeitadas as indicações terapêuticas. Recorda que a prescrição, como a de qualquer outro fármaco, deve ser individualizada, de acordo com as particularidades do doente. A reter.

Num artigo de reflexão, a vulnerabilidade à dor é considerada numa perspetiva integrativa entre a fenomenologia da experiência dolorosa e o empirismo contextual baseado nas evidências científicas pioneiras da (neuro)psicologia sobre esta temática. O autor considera que a profilaxia e a remediação da vulnerabilidade neuropsicológica à dor são eficazmente concretizáveis através de múltiplas iniciativas, desde que as mesmas sejam biopsicossocialmente abrangentes e consistentes ao longo do ciclo de vida humano, dando exemplos claros. Vai querer ler e refletir.

Termino com um pedacinho do conto de Afonso Cruz: «Síndrome de diógenes», inserido no livro «Uma dor tão desigual»:

«...E esta folha?

Foi um homem que vendeu a alma ao diabo num daqueles contratos pela internet quando se instala um programa. Ninguém lê, apenas se aceita. Ao aperceber-se da tragédia, o utilizador rasgou o contrato, mas os advogados da empresa em questão...

O inferno?

...não o deixaram rescindir.»

Até breve.

Mensagem do Presidente da APED

Ana Pedro

Dirijo-me a vós, pela primeira vez, na qualidade de recém-eleita presidente da APED, uma associação com 25 anos de existência!

O trajeto percorrido por esta associação científica, com um número reduzido de sócios, ilustra bem a persistência das equipas antecessoras num caminho pejado de obstáculos imprevisíveis.

Se há alguns anos atrás vivíamos na ilusão da prosperidade e do conforto garantido, passamos a viver com uma «crise» instalada e estabelecida, quase normal, tantas são as instituições poderosas que sucumbem do dia para a noite. No entanto, é nosso dever relativizar as nossas dificuldades e abraçar o privilégio de viver num país coeso e sem conflitos, e em que continuam a existir oportunidades individuais e coletivas, que não podem, nem devem ser desperdiçadas, mesmo que tenhamos de trabalhar com mais uma pitada de pragmatismo para realizar os nossos sonhos!

É assim, com orgulho e sentido de responsabilidade, que lidero um projeto que pretende dar continuidade às iniciativas dos que nos precederam, dignificando e honrando a sua dedicação e trabalho e, em simultâneo, impulsionar a APED com novos projetos e ações.

A nova direção da APED mantém a pluridisciplinaridade, promovendo a heterogeneidade do pensamento, e criando elos de ligação entre os vários intervenientes no tratamento da pessoa com dor. Assume o compromisso de trabalhar de forma diligente e dedicada, impulsionando o crescimento e visibilidade da APED junto dos profissionais de saúde e da sociedade em geral.

Desde a sua fundação, a APED tem sido fundamental no fomento do estudo e ensino da dor, na consciencialização dos profissionais de saúde e público em geral, e na promoção de ações junto dos organismos nacionais de saúde, contribuindo para a melhoria do conhecimento e tratamento da dor em Portugal.

Na prossecução deste objetivo, a formação será a nossa prioridade neste primeiro ano, alavancando o esforço necessário à concretização de um programa de pós-graduado modular na

área da dor, com organização da APED e sociedades científicas relacionadas com o tratamento da dor. Esta formação será suportada pelas novas tecnologias e terá uma componente prática realizada em cooperação com as várias unidades de dor do país.

Dinimizaremos os grupos de trabalho existentes e formaremos novos grupos, com o intuito de desenvolver recomendações e modos padronizados de atuação nas várias áreas de intervenção clínica, envolvendo a miríade de profissionais que se dedicam ao estudo e ao tratamento da dor.

A revista DOR, órgão de expressão oficial da APED, sob direção da Dra. Sílvia Serra, terá um novo corpo editorial que abraçou o desafio de conseguir a sua indexação, impulsionando a publicação de artigos de elevada qualidade.

Aperfeiçoaremos a página WEB: www.aped-dor.org/, mantendo-a atualizada, atrativa e com conteúdos de eminente relevância científica, estabelecendo-se como uma plataforma de referência para todos os interessados no estudo da dor.

Procuraremos manter ou criar novas parcerias para atribuição dos prémios «Vou desenhar a minha dor», «Revista dor» e «Jornalismo/Dor». Reeditemos o prémio de fotografia e promoveremos as bolsas APED de apoio à formação na área da dor.

Conceberemos uma exposição que «contará uma história» baseada nos desenhos vencedores do concurso «Vou desenhar a minha dor», com exposição em vários hospitais do país.

Impulsionaremos a presença da APED nas redes sociais, dando a conhecer a um público cada vez mais vasto e abrangente o nosso trabalho e convicções.

Por último, não posso deixar de prestar a minha homenagem ao Dr. Duarte Correia, uma referência e fonte de inspiração pela integridade, profissionalismo, dedicação e abnegação pela APED, e sua filosofia na promoção do conhecimento e tratamento da dor em Portugal.

Votos de um feliz Natal e próspero 2017!

Efeito da Estimulação Elétrica Nervosa Transcutânea no Alívio da Lombalgia Crônica: Revisão Baseada na Evidência

José Pedro Águeda¹, Carolina Baptista Araújo², João Almeida Moura³,
Tânia Dias¹ e Maria Carlos Cativo⁴

Resumo

Introdução: A lombalgia crônica é definida como uma dor na região lombar com uma duração igual ou superior a três meses. A sua prevalência na população adulta portuguesa encontra-se entre os 49-51,3%, sendo uma causa de elevados gastos de saúde através da solicitação de múltiplos exames e realização de inúmeras terapêuticas, além do elevado absentismo laboral e pedidos de invalidez precoce. A estimulação elétrica nervosa transcutânea (TENS) é um tratamento não-invasivo e não-farmacológico utilizado no controlo da dor. **Objetivo:** Determinar qual a evidência científica existente sobre o uso da estimulação elétrica nervosa transcutânea para o alívio da lombalgia crônica, ao nível da capacidade funcional e qualidade de vida. **Metodologia:** Pesquisa bibliográfica nos bases de dados de medicina baseada na evidência de normas de orientação clínica, revisões sistemáticas, meta-análises e ensaios clínicos aleatorizados, publicados entre 1 de dezembro de 2010 e 30 de novembro de 2015, nas línguas portuguesa e inglesa, utilizando os termos MeSH: «Low Back Pain», «Chronic Pain» e «Transcutaneous Electric Nerve Stimulation». Para avaliação da evidência e atribuição de forças de recomendação (FR), foi utilizada a taxonomia Strength of Recommendation Taxonomy (SORT) da American Family Physician. **Resultados:** Foram encontrados 118 artigos, dos quais foram selecionados nove artigos: seis normas de orientação clínica; duas revisões sistemáticas e um estudo original. Em três estudos foi recomendada a utilização da TENS como terapia para a lombalgia crônica, em três a sua utilização como terapia adjuvante e três foram contra a sua utilização. O outcome dos diferentes estudos divergiu entre si, sendo que em apenas cinco este se relacionava com a qualidade de vida ou capacidade funcional dos indivíduos. **Discussão:** Apesar das diferentes recomendações dos diferentes estudos, verifica-se que os mais recentes têm resultados mais favoráveis a utilização da TENS na lombalgia crônica. Atribui-se uma FR C à utilização de TENS na lombalgia crônica para uma melhoria da qualidade de vida e da capacidade funcional

Palavras-chave: Estimulação elétrica nervosa transcutânea. Lombalgia crônica.

Abstract

Introduction: Chronic low back pain is defined as a pain localized in the lumbar spine region lasting longer than three months. Amongst the Portuguese adult population, it has been estimated to have a prevalence of 49.0 to 51.3%. This fact is associated with an increase in healthcare costs due to requisition of multiple exams, as well as the prescription of numerous medications. It is also linked with high absenteeism rates and early disability requests. Transcutaneous electrical nerve stimulation is a noninvasive, non-pharmacological treatment used in pain management. **Objective:** To review the scientific evidence on the use of transcutaneous electrical nerve stimulation for the relief of chronic low back pain in terms of functional capacity and quality

¹Interno de Formação Específica em MGF na USF Famílias.

²Interno de Formação Específica em MGF na USF Terras de Santa Maria.

³Interno de Formação Específica em MGF na USF Sudoeste.

⁴Chefe de Serviço de Anestesiologia, coordenadora da Unidade de dor Crônica do CHEDV-E.P.E.

E-mail: josepagueada@gmail.com

of life. **Methods:** The authors searched the literature relating to guidelines, systematic reviews, meta-analyses, and randomized controlled clinical trials published between December 01, 2010 and November 30, 2015, in Portuguese and English, using the MeSH terms: “Low Back Pain”, “Chronic Pain” and “Transcutaneous Electric Nerve Stimulation”. The American Family Physician’s scale of Strength of Recommendation Taxonomy was used to attribute levels of evidence and strength of recommendation. **Results:** A total of 118 articles were found, and of these, nine articles were selected: six guidelines, two systematic reviews, and one original study. Three studies recommended the utilization of transcutaneous electrical nerve stimulation as a therapeutic option for chronic low back pain; three other studies recommended its use as an adjuvant therapy, and another three showed no benefit in its utilization. The measured outcome in the articles included in this review differed: only five studies evaluated the impact on quality of life and individual functional capacity. **Discussion:** Despite the different recommendations of the studies, it was found that the most recent ones show results that favor the use of transcutaneous electrical nerve stimulation in chronic low back pain. We attribute a strength of recommendation C to the utilization of transcutaneous electrical nerve stimulation with the objective to improve the quality of life and functional capacity in chronic low back pain. (Dor. 2016;24(2):6-10)

Corresponding author: José Pedro Águeda, josepagueada@gmail.com

Key words: Chronic low back pain. Transcutaneous electric nerve stimulation.

Introdução

A estimulação elétrica nervosa transcutânea (TENS) é um tratamento não-invasivo e não-farmacológico utilizado no controlo da dor. Este tratamento baseia-se na aplicação de uma corrente elétrica de intensidade variável através de elétrodos colocados à superfície da pele no local da dor¹. Trata-se de uma técnica que pode ser administrada em ambulatório por um profissional de saúde ou no domicílio após a aquisição deste aparelho pelo doente, após ter sido realizado um ensino pertinente por um profissional de saúde².

O mecanismo de ação da TENS convencional consiste na ativação seletiva de fibras nervosas de largo diâmetro A β pela corrente elétrica aplicada. A ativação destas fibras atua na modulação da dor, provocando a inibição da atividade nociceptiva central, produzindo uma sensação de parestesia local não-dolorosa³.

A lombalgia é um problema de saúde comum, estando a sua prevalência estimada na população adulta portuguesa entre os 49-51,3%, com uma incidência estimada de 1 817,8/100 000 pessoas. A lombalgia crônica, definida como dor na região lombar de duração igual ou superior a três meses, tem uma prevalência estimada de 12,3% (IC 95%: 10,5-14,3), sendo este problema de saúde mais comum nas mulheres (15,6% (IC 95%: 13,2-18,4) vs. 6,4% (IC 95%: 4,4-9,2) nos homens)⁴.

A maioria dos doentes com lombalgia crônica tende a recorrer a mais do que um profissional de saúde, a realizar múltiplos exames e terapêuticas, e acarreta um elevado absentismo laboral e pedidos de invalidez precoce. Um estudo realizado na Carolina do Norte, através de entrevistas telefónicas a doentes com lombalgia crônica, revelou uma hiperutilização de fármacos opioides

e relaxantes musculares, de estudos imagiológicos avançados (tomografia computadorizada e ressonância magnética) bem como de modalidades físicas como o uso de ortóteses e de TENS⁵.

O presente trabalho tem como objetivo rever a evidência científica existente sobre o uso da estimulação elétrica nervosa transcutânea para o alívio da lombalgia crônica.

Métodos

Em dezembro de 2015 foi realizada uma pesquisa bibliográfica utilizando os termos MeSH: «Low Back Pain», «Chronic Pain» e «Transcutaneous Electric Nerve Stimulation». Foram pesquisadas normas de orientação clínica, revisões sistemáticas, meta-análises e ensaios clínicos aleatorizados, nas línguas portuguesa e inglesa, publicados entre 1 de dezembro de 2010 e 30 de novembro de 2015, nas bases de dados da *National Guideline Clearinghouse*; *Guideline Finder*; *Canadian Medical Association*; *The Cochrane Database*; *DARE*; *Bandolier* e *Medline/Pubmed*.

A população em estudo incluiu indivíduos com lombalgia de duração superior a três meses que realizaram tratamento com TENS. A realização de outras técnicas de analgesia, farmacológica ou não-farmacológica, foi definida como controlo. O resultado avaliado pelo estudo consistiu no aumento da qualidade de vida ou da capacidade funcional dos indivíduos tratados com TENS.

Para avaliação da qualidade dos estudos e atribuição de níveis de evidência (NE) e forças de recomendação (FR) foi utilizada pelos autores a taxonomia *Strength of Recommendation Taxonomy* (SORT) da *American Family Physician*.

Referência	Ano	Evidências	FR
National Guideline Clearinghouse – Low back disorders.	2006 - atualizada em setembro de 2015	Dor lombar crônica - nível de evidência c como adjuvante para um tratamento mais eficaz. Síndrome radicular de dor crônica, incluindo ciatralgia - nível de evidência C como adjuvante para um tratamento mais eficaz.	C
National Guideline Clearinghouse – Assessment and management of chronic pain.	2006 - atualizada em setembro de 2015	Modalidades passivas (onde está incluído o TENS) têm evidência limitada na efetividade e só devem ser usadas como programas de exercício ativo - baixo nível de evidência.	C
National Guideline Clearinghouse – Management of chronic pain. A national clinical guideline.	2014 - atualizada em setembro de 2015	TENS deve ser considerado no alívio da dor crônica. Tanto o TENS de baixa ou elevada intensidade pode ser utilizado. Força de recomendação B.	B
National Guideline Clearinghouse. – Guideline for the evidence-informed primary care management of low back pain.	2009 - atualizada em 2011	A TENS não é recomendado como tratamento isolado para a lombalgia crônica.	B
National Guideline Clearinghouse – Low back pain medical treatment guidelines.	2014	TENS é um tratamento geralmente aceite. Indicações incluem espasmo muscular, atrofia e diminuição da circulação e controlo da dor.	C
National Guideline Clearinghouse – Low back - lumbar & thoracic (acute & chronic).	2015	A TENS pode ser considerada como alternativa terapêutica, mas não é recomendada como intervenção isolada.	C

FR: fora de recomendação; TENS: estimulação elétrica nervosa transcutânea.

Referência	Tipo de Estudo	Amostra	Metodologia	Resultados	NE
<i>Physical therapy applied to pathologies of rehabilitative interest: clinical recommendations emerged from a review of literature based on scientific evidence (2011).</i>	Revisão sistemática.	Revisão de 187 artigos.	Revisão das várias terapêuticas utilizadas em fisioterapia, incluindo a TENS.	A TENS não é recomendada para o tratamento da lombalgia crônica.	1
<i>The clinical and cost-effectiveness of neurostimulation for relief of chronic/neuropathic pain: an evidence based review. West Midlands Commissioning Support Unit (2011).</i>	Revisão sistemática.	N = 1571 Analisadas 39 revisões sistemáticas e 47 ensaios clínicos randomizados.	Comparação entre neuroestimulação e outras terapêuticas na dor crônica ou neuropática.	Tendência para redução da dor e melhoria da função em alguns doentes tratados com TENS. Contra a utilização de TENS na terapêutica da lombalgia crônica.	1

NE: nível de evidência; TENS: estimulação elétrica nervosa transcutânea; NNT: número necessário para tratar.

Resultados

A pesquisa realizada permitiu a inclusão inicial de 18 artigos, de 118 artigos encontrados. Através da sua leitura integral, foram excluídos nove artigos, por não cumprirem os critérios de inclusão. Sendo assim, foram incluídos nesta revisão nove artigos: seis normas de orientação clínica

(NOC)⁶⁻¹¹ (Tabela 1), duas revisões sistemáticas^{12,13} (Tabela 2) e um estudo original¹⁴ (Tabela 3).

As primeiras normas incluídas são publicadas pela *National Guidelines Clearinghouse*.

A primeira, referente a «Distúrbios lombares», datada de 2006 e com última revisão em 2015, refere que a TENS pode ter interesse como adjuvante na lombalgia crônica e lombociatalgia.

Tabela 3. Resumo do estudo original selecionado

Referência	Tipo de estudo	Amostra	Metodologia	Resultados	NE
<i>Value of TENS for relief of chronic low back pain with or without radicular pain</i> (2011).	Prospetivo, randomizado, multicêntrico, duplamente cego.	236 adultos com lombalgia crônica (28 – 86 anos).	TENS (inicial n = 117, final n = 91) ou Placebo (inicial n = 119, final n = 83) em sessões de 1h/dia durante 3 meses. Outcome - melhoria da capacidade funcional, alívio da dor e melhoria da qualidade de vida.	Melhoria de 50% na lombalgia em 25% dos doentes com TENS vs. 6,7% dos doentes com placebo (p = 0,0003; NNT = 5). Melhoria de 50% na lombociatalgia em 33,8% dos doentes com TENS vs. 15% dos doentes com placebo (p = 0.0148; NNT = 5). Restantes outcomes (capacidade funcional e qualidade de vida) sem diferenças estatisticamente significativas.	1

NE: nível de evidência; TENS: estimulação elétrica nervosa transcutânea; NNT: número necessário para tratar.

Consideram, contudo, que existe informação insuficiente para uma recomendação ro-busta, atribuindo uma força de recomendação C⁸. A NOC relativa à «Avaliação e tratamento da dor crônica», datada de 2006 e revista em 2015, refere que as modalidades passivas, nas quais a TENS se inclui, têm evidência limitada na sua efetividade e só devem ser usadas como programas de exercício ativo. Atribuímos uma força de recomendação C⁶.

A NOC da *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN), relativa ao tratamento da dor crônica, datada de 2014 e revista em setembro de 2015, refere que a TENS deve ser considerada no alívio da dor crônica, com uma força de recomendação B⁷.

A NOC do *Institute of Health Economics, Toward Optimized Practice*, datada de 2009 e revista em 2011, refere que a TENS não é recomendada como tratamento isolado para a lombalgia crônica. É atribuída uma força de recomendação B⁹.

A NOC da *Colorado Division of Workers' Compensation*, de 2014, refere que a TENS é um tratamento geralmente aceite, com uma força de recomendação C¹⁰.

A NOC do *Work Loss Data Institute* de 2015 indica que a TENS pode ser considerada como alternativa terapêutica, mas não está recomendada como intervenção isolada. Atribui-se uma força de recomendação C¹¹.

A primeira revisão sistemática incluída (*Physical therapy applied to pathologies of rehabilitative interest*), de 2011, incluiu 187 estudos e conclui que a TENS não é recomendada para o tratamento da lombalgia crônica, com um nível de evidência 1, já que se encontra baseada, em estudos originais robustos¹².

A segunda revisão sistemática (*The clinical and cost-effectiveness of neurostimulation for relief of chronic/neuropathic pain*), também de

2011, incluiu três revisões sistemáticas e 11 ensaios clínicos aleatórios randomizados. Concluem que, apesar de existir uma tendência de redução da dor e melhoria da função em alguns doentes tratados com TENS, as diferenças entre os grupos não são significativas e, sendo assim, os resultados não são a favor da utilização de TENS na terapêutica da lombalgia crônica. Atribuiu-se um nível de evidência 1 pela qualidade dos estudos incluídos¹³.

Relativamente ao estudo original, realizado em 2011, «*Value of TENS for relief of chronic low Back pain with or without radicular pain*», trata-se de um estudo prospetivo, multicêntrico, duplamente cego, que incluiu uma amostra de 236 adultos com lombalgia crônica (entre os 28-86 anos). A intervenção consistiu na aplicação de TENS ou Placebo e o *outcome* avaliado foi a melhoria da capacidade funcional, o alívio da dor e a melhoria da qualidade de vida. Os resultados mostram uma melhoria de 50% nos níveis de dor em 25% dos doentes com TENS vs. 6,7% dos doentes com Placebo (p = 0,0003) o que corresponde a um NNT = 5. Mostrou também uma melhoria sobreponível na dor radicular, obtendo-se um NNT = 5. Contudo, a nível da qualidade de vida e da capacidade funcional, não se verificou qualquer diferença. Atribuiu-se um nível de evidência 1 pela qualidade metodológica do estudo e pelo *outcome* orientado para o doente¹⁴.

Discussão

Os diferentes artigos analisados contêm informação contraditória quanto a indicação da TENS para o controlo da lombalgia crônica. Dos estudos incluídos, três são contra a utilização da TENS para o controlo da dor^{9,12,13}, dois afirmam que a mesma pode ter benefício se utilizado como adjuvante^{6,8} e três indicam que tem bene-

fício, tanto como adjuvante como isoladamente^{7,10,14}. De salientar que os estudos que não recomendam a sua utilização são de anos mais antigos, o que pode indicar uma mudança do paradigma nos últimos anos. Assim, o controlo da dor através da utilização de TENS poderá ser uma alternativa viável no futuro. Contudo, mais estudos devem ser realizados, e com um maior número de casos, de forma a se poder estabelecer uma indicação para a utilização de TENS na lombalgia crónica.

O *outcome* analisado pelos artigos também difere entre si, sendo que em apenas cinco (quatro *guidelines* e um estudo original) este se relaciona com a qualidade de vida ou estado funcional do indivíduo^{7,9-11,14}. Não obstante, artigos que incluam esse dois *outcomes* são apenas dois^{7,14}.

Ao nível da melhoria da qualidade de vida, os dois artigos que a avaliam recolhem informação diferente. Um deles é um estudo original que utiliza o questionário «*SF-36 Quality Of Life questionnaire*» e refere que não existe qualquer diferença significativa ao nível da qualidade de vida entre o grupo que realizou TENS e o grupo placebo¹⁴. Enquanto o outro é uma *guideline* que avalia o sono e o humor, e dá indicação que o TENS pode ser utilizado na lombalgia crónica, tanto com baixa como com elevada intensidade, atribuindo uma força de recomendação B⁷. Desta forma, pensamos que uma recomendação da utilização do TENS na lombalgia crónica para a melhoria da qualidade de vida deve ser ponderada, mas com os estudos atuais não é possível a sua recomendação.

A melhoria da capacidade funcional dos indivíduos com lombalgia crónica é avaliada no estudo original através do questionário «*Roland-Morris Disability Questionnaire (RDQ)*», não mostrando qualquer diferença estatisticamente significativa entre o grupo tratado com TENS e o grupo controlo¹⁴. Quanto às *guidelines*, estas são omissas quanto a forma de avaliação da capacidade funcional. Contudo, duas recomendam a utilização de TENS, sendo que uma atribui uma força de recomendação B e a outra C^{7,10}. Outra *guideline* afirma que o TENS pode ser utilizada como terapia adjuvante com uma força de recomendação C¹¹. Existe, ainda, outra que é contra a utilização de TENS na lombalgia crónica, atribuindo uma força de recomendação B⁹. Desta forma, a utilização do TENS na lombalgia crónica para uma melhoria funcional dos doentes permanece duvidosa,

sendo necessários mais estudos que comprovem a sua eficácia.

Conclusão

Com a realização desta revisão baseada na evidência, atribuímos uma força de recomendação C para a utilização da TENS na lombalgia crónica para uma melhoria da qualidade de vida e da capacidade funcional, que é consequência do melhor controlo da dor. Os diversos estudos demonstram que a sua utilização pode ser benéfica como terapia complementar ou isoladamente, embora outros não encontrem qualquer benefício. Assim, será benéfica a realização de mais estudos e com maior número de casos, de forma a aumentar o nível de evidência desta recomendação.

Bibliografia

- DeSantana JM, Walsh DM, Vance C, Rakel BA, Sluka KA. Effectiveness of transcutaneous electrical nerve stimulation for treatment of hyperalgesia and pain. *Curr Rheumatol Rep*. 2008;10(6):492-99.
- Johnson M. Electrical nerve stimulation (TENS). In: *Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS): Research to support clinical practice*. 2014;259-86.
- Banerjee G, Johnson M. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS): A potential intervention for pain management in India? *Indian J Pain*. 2013;27(3):132.
- Lucas R, Monjardino MT. O estado da reumatologia em Portugal - Programa Nacional Contra as Doenças Reumáticas, ONDOR. *Obs Nac das Doenças Reumáticas*. 2010;139.
- Carey TS, Freburger JK, Holmes GM, et al. A long way to go: practice patterns and evidence in chronic low back pain care. *Spine (Phila. Pa. 1976)*. 2009;34(7):718-24.
- Rockville MD. N.G.C. (NGC), Assessment and management of chronic pain. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). 2015.
- Rockville MD. N.G.C. (NGC), Management of chronic pain. A national clinical guideline. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). 2015.
- Rockville MD. N.G.C. (NGC), Low back disorders. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). 2015.
- Rockville MD. N.G.C. (NGC), Guideline for the evidence-informed primary care management of low back pain. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). 2011.
- Rockville MD. N.G.C. (NGC), Low back pain medical treatment guidelines. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). 2014.
- Rockville MD. N.G.C. (NGC), Low back - lumbar & thoracic (acute & chronic). Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). 2015.
- Bellini C, Monti S, Pillastrini P. Physical therapy applied to pathologies of rehabilitative interest: clinical recommendations emerged from a review of literature based on scientific evidence. *Sci Riabil*. 2011;13(2).
- Dretzke J, Meadows A, Fry-Smith A, Moore D. The clinical and cost-effectiveness of neurostimulation for relief of chronic/neuropathic pain: an evidence based review. A west midlands commissioning support unit report. West Midlands Commissioning Support Unit. 2011.
- Buchmuller A, Navez M, Millette-Bernardin M, et al. Value of TENS for relief of chronic low back pain with or without radicular pain. *Eur J Pain*. 2012;16(5):656-65.

Dor Neuropática no Doente Oncológico - Impacto na Qualidade de Vida e Abordagem Terapêutica

Andreia Fernandes¹ e Ana Marcos²

Resumo

A dor neuropática no doente oncológico é devastadora. Com a evolução das técnicas de diagnóstico e das armas terapêuticas, a taxa de sobrevivência dos doentes oncológicos tem vindo a aumentar, assim como a prevalência da dor crónica oncológica. A dor neuropática, no doente oncológico é frequente e pode estar relacionada com o tumor, com a terapêutica antitumoral ou não ter relação direta com a doença oncológica. A neuropatia induzida por quimioterapia é uma entidade largamente reconhecida, podendo, em alguns estudos, estar presente em 90% dos doentes sujeitos a quimioterápicos neurotóxicos. A dor neuropática oncológica não só causa um grande impacto na qualidade de vida, como também compromete o *outcome* e sobrevivência dos doentes, por condicionar atrasos, reduções ou descontinuação dos tratamentos. Neste sentido, torna-se emergente a sua prevenção, diagnóstico e tratamento precoces. Existem várias estratégias farmacológicas e não farmacológicas, para o controlo da dor neuropática no doente oncológico, contudo algumas ainda dependem de validação e confirmação da eficácia.

Palavras-chave: Dor neuropática. Dor oncológica. Qualidade de vida.

Abstract

Cancer-related neuropathic pain is devastating. The evolution of diagnostic techniques and therapeutic strategies provided an increase of the cancer patients' survival rate as well as the prevalence of cancer-related pain. Cancer-related neuropathic pain may be related with the tumor, with the antitumor therapy, or not be related with the tumor. Chemotherapy-induced neuropathy is a widely recognized entity and may, in some studies, be present in 90% of patients undergoing neurotoxic chemotherapy. Cancer-related neuropathic pain is not only a quality of life issue, but it also impacts patient outcomes and survival because of resulting treatment delays, dose reductions, and discontinuations. So, it is important prevent, diagnose, and manage this problem. There are several pharmacological and non-pharmacological strategies to control the pain; however, some still need validation and confirmation of efficacy. (Dor. 2016;24(2):11-8)

Corresponding author: Andreia Fernandes, anpm18@gmail.com

Key words: Neuropathic pain. Oncologic pain. Quality of life.

¹Interna de Anestesiologia do Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia Espinho/EPE.

²Assistente Graduada de Anestesiologia do Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia Espinho/EPE.
E-mail: anpm18@gmail.com

Introdução

Nos últimos anos, tem-se verificado um notável progresso no diagnóstico e tratamento do cancro, culminando em maiores taxas de sobrevivência de doentes afetados por diferentes neoplasias. Em paralelo, tem aumentado a prevalência de dor oncológica, com conseqüente afetação da qualidade de vida dos doentes, assim como de custos diretos e indiretos relacionados com a saúde.

A dor é o sintoma mais temido e determinante de sofrimento relacionado com a doença oncológica. A dor neuropática oncológica é devastadora e debilitante. Assim, torna-se essencial promover uma abordagem multidisciplinar e coordenada envolvendo o doente e sua família, proporcionando o maior conforto e qualidade de vida.

O conceito de dor é difícil de estabelecer. Segundo a *International Association for the Study of Pain (IASP)*, a dor define-se como «uma experiência multidimensional desagradável que envolve as componentes sensorial e emocional, associada a lesão tecidual real, potencial ou descrita em função dessa lesão»¹.

A dor oncológica é uma expressão utilizada para caracterizar a dor de um paciente com cancro, na maioria das vezes de múltiplas etiologias.

A dor neuropática, no doente oncológico, pode surgir como uma «consequência direta de uma lesão ou doença do sistema nervoso somatossensorial» (*Assessment Committee of the Neuropathic Pain Special Interest Group, NeuPSIG, 2008*).

Este artigo apresenta uma breve consideração sobre a dor neuropática oncológica e sua fisiopatologia, impacto na qualidade de vida do doente e, por fim, a sua abordagem diagnóstica e terapêutica.

Epidemiologia, classificação e etiologia da dor no doente oncológico

Em 2008, foram diagnosticados cerca de 3,2 milhões de novos casos de neoplasias e 1,7 milhões de mortes relacionadas com neoplasias, na Europa². Uma revisão sistemática da prevalência de dor nos doentes oncológicos mostrou que esta foi superior a 50%, sendo maior nos doentes com neoplasias da cabeça e pescoço (70%)³.

A prevalência exata de dor neuropática é desconhecida. Cerca de 19-39% dos doentes oncológicos apresentam dor com componente neuropático, sendo frequentemente uma condição mista⁴. Um estudo multicêntrico, observacional, transversal, realizado de 2010 a 2011, a doentes oncológicos com dor crónica, mostrou que um terço dos doentes apresentava dor neuropática, na Europa⁵.

Existem alguns fatores de risco associados a pior prognóstico dos sintomas neuropáticos, nomeadamente presença de cancro colorretal; doença de longa duração; tratamentos prévios; doença sob tratamento com antitumorais; idade avançada e origem afro-americana⁶.

A dor oncológica pode ser classificada de acordo com vários critérios. A sua classificação segundo a patogénese e duração tem importância na orientação terapêutica⁷.

Dor crónica, dor aguda, dor irruptiva e dor incidental podem estar presentes no doente oncológico que, na maioria das situações clínicas, apresenta dor mista (nociceptiva e neuropática) (Tabela 1).

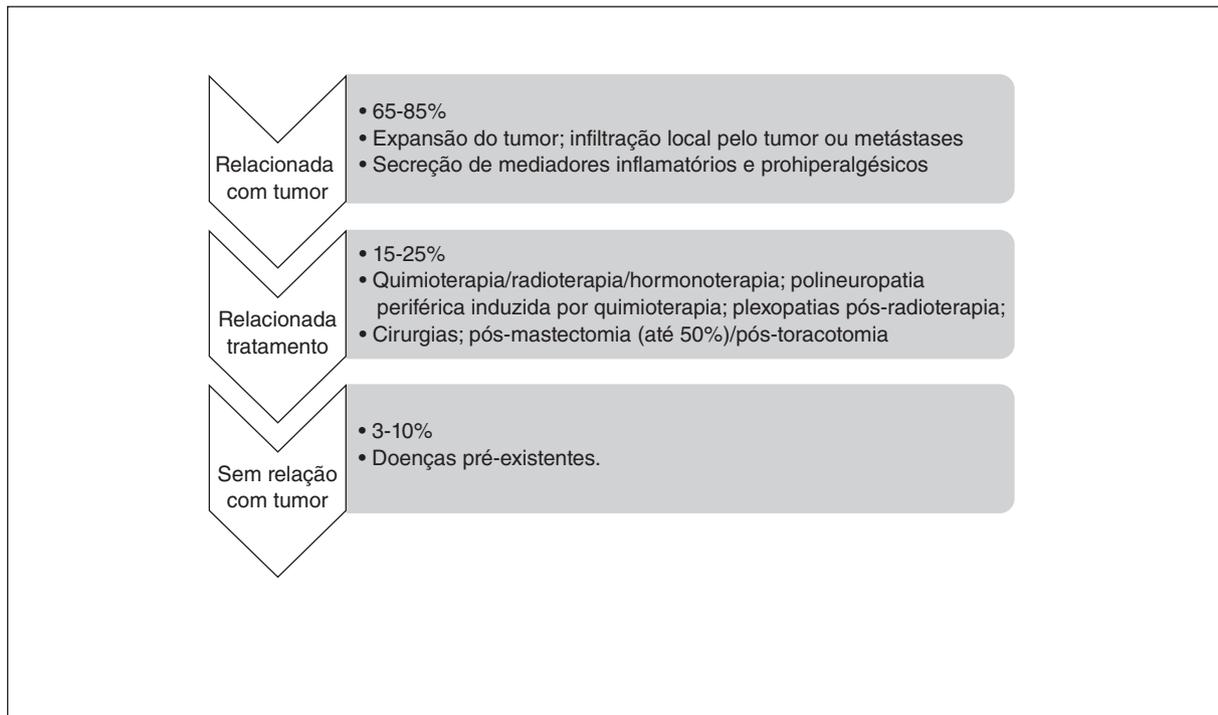
A dor no doente oncológico pode estar diretamente relacionada com o tumor, por infiltração local pelo tumor ou metástases, representando 65-85% dos casos⁸. Em 15-25% dos casos, pode estar relacionada com a terapia antitumoral e/ou tratamento cirúrgico (Fig. 1).

A neuropatia induzida por quimioterapia é uma entidade comum, com uma incidência aproximada de 38% em doentes tratados com múltiplos agentes quimioterápicos⁹, verificando-se diferenças percentuais de acordo com os regimes terapêuticos, a duração da exposição e os métodos de avaliação aplicados^{9,10}. Alguns estudos identificam a dor neuropática em 90% dos doentes sujeitos a quimioterápicos neurotóxicos. As combinações quimioterápicas associadas a incidências mais elevadas incluem platinas (oxiplatina), alcaloides da vinca, bortezomib e/ou taxanos^{9,11}.

Algumas cirurgias oncológicas associam-se a maior incidência de dor, como sejam as toracotomias e a mastectomias, estas últimas podendo chegar a 50%.

Tabela 1. Dor no doente oncológico - classificação

Aguda	Procedimentos diagnósticos ou terapêuticos
Crónica	Progressão da doença Resultante de tratamentos
Dor irruptiva	
Dor incidental	
Nociceptiva	Visceral Infiltração tumoral Alterações inflamatórias Tumor gástrico, pâncreas, metástases
	Somática Invasão tumoral (invasão óssea)
Neuropática	Lesão ou doença do sistema somatossensorial Mecanismos inflamatórios isquémicos infiltrativos e compressivos



A dor pode não estar relacionada diretamente com o tumor, em 3-10% dos casos, nestes casos, os doentes podem ser portadores de outras patologias que cursam com dor, como sejam doenças osteoarticulares e/ou neuropatias diabéticas⁸.

A tabela 2 apresenta as síndromes neuropáticas oncológicas mais comuns. A fisiopatologia da dor na presença de neoplasia ativa é complexa. Ao contrário da dor não oncológica, existem fatores relacionais com o tumor (como sejam as citocinas pró-inflamatórias) que podem ter impacto na neurobiologia das síndromes dolorosas¹².

Tabela 2. Síndromes neuropáticas oncológicas

Plexopatias
Plexopatia cervical
Plexopatia braquial maligna
Plexopatia lombossagrada maligna
Plexopatia sagrada
Plexopatia sacrococcígea
Neuropatias periféricas dolorosas
Neuropatia paraneoplásica sensorial
Metástases leptomeníngeas
Neuralgias cranianas dolorosas
Neuralgia glossofaríngea
Neuralgia do trigémio
Radiculopatia dolorosa maligna

A dor neuropática é frequentemente uma combinação de mecanismos inflamatórios, neuropáticos, isquémicos, infiltrativos e compressivos que envolvem um ou mais locais anatómicos.

Impacto na qualidade de vida

A dor neuropática oncológica causa um grande impacto e sofrimento, conduzindo a alterações do sono; estratégias de *coping* reduzidas; interação sócio-cultural deficitária; absentismo laboral; reformas precoces; produtividade reduzida; assim como maior utilização dos cuidados de saúde com conseqüente aumento dos custos para o doente e sociedade^{13,14}. O impacto da dor neuropática crónica na qualidade de vida é devastador. A qualidade de vida é uma importante medida do impacto da doença no funcionamento físico, psicológico e social do doente.

A organização mundial da saúde (OMS) define qualidade de vida como «a perceção do indivíduo da sua posição na vida, no contexto da cultura, e do sistema de valores em que vive e em relação com os seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações»¹⁵.

Existem vários instrumentos, de aplicação fácil e rápida, para avaliar a qualidade de vida relacionada com a saúde, como sejam os questionários, *Short-Form Health Survey - 36 (SF-36)*, e o *World Health Organization instrument to evaluate Quality of Life (WHOQOL-100)*.

Verifica-se associação entre a presença de parestesias moderadas a intensas com piores índices de qualidade de vida⁶. A presença de

dor neuropática foi associada a > 2 odds ratio de declínio na qualidade de vida dos doentes com cancro colorctal, mas não para outros tipos de neoplasia⁹.

São identificados alguns fatores associados a pior qualidade de vida, nomeadamente: idades mais jovens; etnia hispânica; doença progressiva ou estável (em comparação com a doença em remissão); $> 5\%$ perda de peso nos últimos seis meses; doentes polimedicados e seguidos em consultas de aconselhamento⁶.

A dor crónica ou de intensidade grave tem um grande efeito deletério sobre a saúde física, psicológica e social do doente. O diagnóstico e controlo efetivo da dor são, por isso, essenciais para o bem-estar e qualidade de vida. A qualidade de vida é mais dependente da gravidade da dor neuropática do que da sua causa subjacente.

A avaliação da qualidade de vida no doente oncológico é o primeiro passo na prestação de cuidados. Torna-se crucial a compreensão dos efeitos da doença na qualidade de vida e a consequente definição de estratégias (Fig. 2).

Diagnóstico e avaliação da dor no doente oncológico

O doente oncológico é um doente plurisintomático e multicambiante. Na sua abordagem, é necessária uma avaliação global considerando os componentes, físico, psicológico, social e espiritual. A avaliação e orientação, do doente oncológico, requerem uma equipa multidisciplinar e pluridisciplinar para definição de um plano integrado. Na correta caracterização da dor, é essencial determinar a localização, intensidade, qualidade, perfil temporal, fatores exacerbantes e de alívio, impacto funcional, sintomas associa-

dos, medicação prévia e atual e resposta aos diferentes tratamentos.

A avaliação da dor é um dos passos essenciais no diagnóstico de dor neuropática. A presença desta não é específica para determinados tipos de neoplasia e/ou perfil terapêutico, daí a necessidade de a rastrear em todos os pacientes oncológicos, independentemente do estadiu ou tipo de doença. Não existe um método *gold standard* para o seu diagnóstico⁵, a avaliação clínica, a evidência de lesões ou doenças do sistema somatosensorial através da história clínica e do exame físico são fundamentais. Existem diversos instrumentos concebidos para a discriminar da dor neuropática, como sejam o DN4, validado para a população portuguesa, que inclui quatro questões, duas de autorresposta e duas de respostas de exame objetivo (sensibilidade cutânea) realizadas pelo profissional de saúde, e o *painDETECT*, instrumento de autopreenchimento, traduzido e validado para a língua portuguesa. Contudo, estes testes são incapazes de identificar 10-20% dos doentes com dor neuropática diagnosticada clinicamente, pelo que não devem substituir uma avaliação clínica cuidadosa^{16,17}.

A abordagem baseada nos 3L (*listen, locate and look*) proporciona um rápido diagnóstico de dor neuropática, considerando a existência de sinais e sintomas positivos ou negativos (Tabela 3).

Existem também testes diagnósticos de neuroimagem e neurofisiológicos que ajudam a confirmar o diagnóstico de dor neuropática.

Sendo a dor difícil de avaliar devido à sua subjetividade e grande variabilidade na tolerância, para determinar a sua intensidade, devem ser usadas escalas de avaliação de dor validadas (por ex.: escala visual analógica; escala numérica; escala verbal e escala de faces).

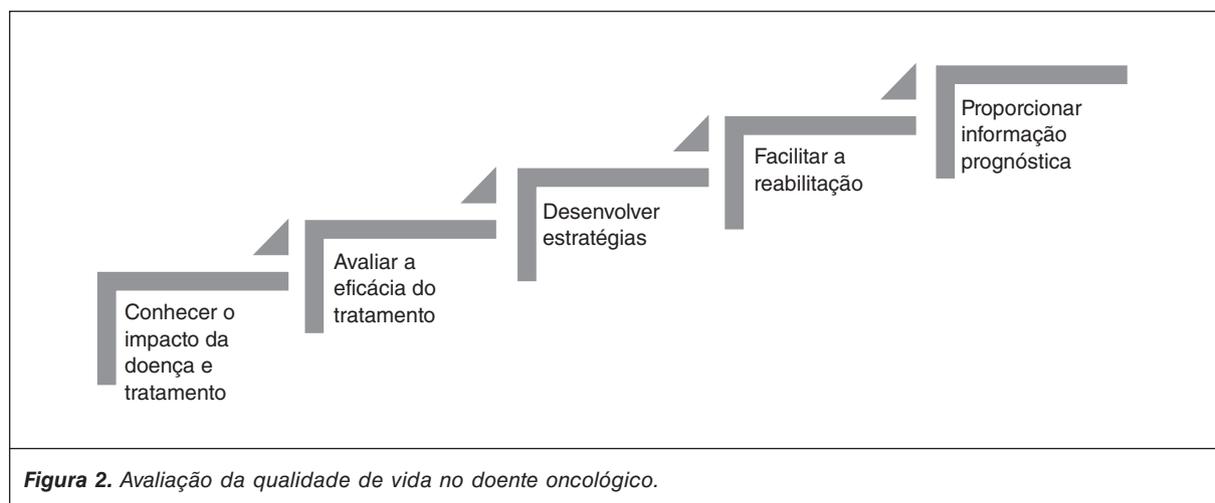


Figura 2. Avaliação da qualidade de vida no doente oncológico.

Tabela 3. Descritores dor neuropática

Sinais e sintomas negativos	Sinais e sintomas positivos
Sensitivos Hipostesia Hipoalgesia Anosmia	Sensitivos Parestesias Disestesias Dor espontânea Alodinia
Motores Paresia Paralisia	Motores Mioclonias Fasciculações Distonias
Autonómicos Vasodilatação Hipo/anidrose Rarefação pilosa	Autonómicos Vasoconstrição Hiperhidrose Piloerecção

1.º objetivo => Tratar a causa

- Cirurgia oncológica
- Procedimento invasivo
- Quimioterapia
- Radioterapia
- Hormonoterapia

1.ª prioridade => Controlar a dor

2.ª prioridade => Prevenir o reaparecimento da dor

Figura 3. Objetivos e prioridades na abordagem da dor no doente oncológico.

Abordagem terapêutica da dor no doente oncológico

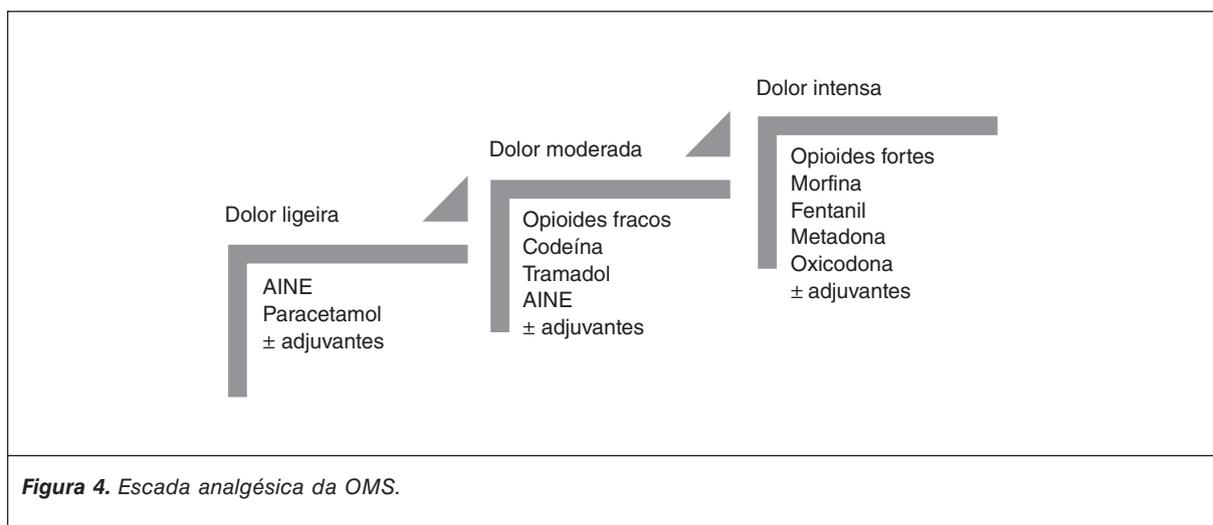
O controlo efetivo da dor oncológica exige um trabalho em equipa multidisciplinar. Há que ter em conta objetivos e prioridades aferidos ao doente (Fig. 3).

O tratamento do doente deve ser individualizado e na seleção do tratamento apropriado deve ter-se em conta: as comorbilidades do doente; a vulnerabilidade individual conhecida; o perfil de segurança e contraindicações dos tratamentos; a preferência do doente; os fatores de risco e estilos de vida; a existência de patologia psiquiátrica e a medicação prévia e atual.

De acordo com a OMS, o tratamento farmacológico da dor deve ser preferencialmente: por via oral, proporcionando um maior conforto e independência ao doente; pelo relógio, de modo

a obter alívio constante da dor, sem esquecer a medicação para a dor irruptiva; pela intensidade, de acordo com a escada analgésica da OMS, composta por três degraus (dor ligeira, moderada e severa); para o indivíduo, com atenção aos pormenores, ou seja, adaptando o tratamento aos hábitos e rotinas do doente⁷, nunca esquecendo a terapêutica para prevenir e tratar os efeitos colaterais. A utilização da escada analgésica proposta pela OMS (Fig. 4) pode proporcionar um controlo adequado da dor na grande maioria dos doentes (80%), reservando-se a utilização de tratamentos mais invasivos para situações especiais^{12,17}.

O tratamento da dor neuropática oncológica é um desafio. A abordagem terapêutica deve considerar medidas preventivas e gerais, não se esgotando de forma alguma na abordagem farmacológica. O tratamento da dor neuropática



oncológica deve ser multimodal, e englobar um amplo espectro de opções, desde terapêuticas farmacológicas e não farmacológicas a intervenções mais invasivas, tais como os bloqueios de plexos e/ou nervos periféricos, analgesia epidural, entre outros. Não existe uma boa evidência para a sua abordagem farmacológica ideal. Assim, o tratamento frequentemente é apenas sintomático. Contudo, em alguns casos, a causa subjacente pode ser tratada (por exemplo, a administração de corticosteroides para a compressão de nervo periférico)¹².

A estratégia terapêutica pode envolver atitudes distintas das tipicamente usadas para tratamento da dor nociceptiva. Os fármacos designados como adjuvantes têm neste tipo de dor eficácia clínica comprovada. Fármacos que incluem os anticonvulsivantes, antidepressivos, anestésicos locais, antagonistas dos R-NMDA têm sido largamente usados no tratamento da dor neuropática no doente oncológico, associados com analgésicos opioides e não opioides, contribuindo para o melhor controlo da dor e melhoria do sono, do humor e consequente melhoria da qualidade de vida²³.

Terapêuticas farmacológicas na dor neuropática oncológica

Anticonvulsivantes

A gabapentina e pregabalina são fármacos estruturalmente relacionados, cujo mecanismo de ação incide no antagonismo das subunidades α δ dos canais de cálcio dependentes de voltagem nos terminais pré-sinápticos. Os seus efeitos estão bem estabelecidos na neuralgia pós-herpética, neuropatia diabética, síndromes compressivas da medula espinhal e na dor neuropática oncológica. Além disso, não apresentam interações medicamentosas conhecidas e são geralmente bem tolerados^{12,17,19}. Estes fármacos estão associados a alívio da dor em 1-2 semanas, e com melhoria do sono e da qualidade de vida.

O principal mecanismo de ação da carbamazepina e do seu análogo oxcarbazepina é o bloqueio dos canais de sódios, constituindo fármacos de primeira linha na nevralgia do trigémino. Contudo, não constituem parte integrante do tratamento de primeira linha da dor neuropática oncológica¹².

A *European Society for Medical Oncology* (ESMO) recomenda a associação de anticonvulsivantes e antidepressivos no tratamento da dor neuropática em associação com analgésicos opioides e não opioides²³.

Antidepressivos

Os antidepressivos tricíclicos e os inibidores seletivos da recaptação da serotonina e da nora-

drenalina, são antidepressivos eficazes no tratamento da dor neuropática oncológica cujos efeitos analgésicos são específicos e independentes dos seus efeitos antidepressivos^{12,23}.

Mais recentemente, um estudo controlado randomizado mostrou a sua eficácia no tratamento da neuropatia periférica induzida por quimioterapia¹².

Salientam-se, como desvantagens, os seus efeitos colaterais (sonolência; obstipação; retenção urinária; secura da boca; hipotensão ortostática; visão turva; sudores e alterações de peso, entre outros), bem como a polifarmácia e as comorbilidades que podem ser limitadores do seu uso.

A terapêutica deve ser iniciada com doses baixas e aumentos progressivos, e a sua eficácia e tolerabilidade devem ser monitorizadas continuamente²³.

Lidocaína tópica

A lidocaína é um anestésico local útil no tratamento da dor neuropática oncológica, especialmente quando o doente apresenta alodinia¹⁷. Alguns estudos demonstram a sua eficácia na neuropatia periférica induzida por quimioterapia com afetação do pé e nas síndromes dolorosas pós-mastectomia, apresentando efeitos colaterais ligeiros. Ressalva-se que não deve ser administrado em doentes sob terapêutica com antiarrítmicos da classe I¹².

Opioides

Os opioides constituem o tratamento sintomático de eleição dor neuropática para a dor oncológica em geral¹⁹. O tratamento opioide efetivo depende da seleção apropriada do fármaco e via de administração; individualização da dose; consideração da terapêutica de resgate para a dor irruptiva e o tratamento dos efeitos laterais comuns destes fármacos. Há a considerar que, no doente oncológico, a dor neuropática não existe isolada e pode associar-se a dor nociceptiva intensa a severa, com boa resposta aos fármacos opioides.

A dor neuropática oncológica responde de forma similar à administração de antidepressivos e de gabapentina/pregabalina¹². A opção terapêutica deve ser individualizada, considerando o tipo de dor a sua localização e as suas características²³. Não são reportadas diferenças significativas entre os vários opioides¹².

Antagonistas do N-Metil D-Aspartato (NMDA)

A cetamina é o mais potente antagonista do recetor NMDA, promovendo analgesia e anestesia dissociativa. Existe evidência crescente na literatura da sua eficácia em doses subanesté-

sicas no tratamento da dor neuropática. Em alguns estudos, perfusões endovenosas de cetamina mostram-se benéficas no tratamento da dor neuropática oncológica de difícil controlo, com evidência moderada no tratamento da neuropatia induzida por quimioterapia^{12,20,23}. Não existe evidência suficiente que recomende estes fármacos para qualquer dor oncológica não controlada, devendo ser reservada para tratamento da dor resistente¹².

Capsaicina

Capsaicina, um componente picante da pimenta, é um ligando natural do recetor vanilloid 1, depletando a substância P dos nociceptores aferentes primários. Tem sido implicada no alívio de síndromes neuropáticas²¹. Está sob investigação na neuropatia periférica induzida por quimioterapia¹².

Canabinóides

Podem ser úteis na dor neuropática oncológica resistente. Apresentam efeitos antieméticos e melhoram o apetite. Contudo, são necessárias mais investigações para comprovar a sua utilidade e eficácia^{12,22}.

Associações de fármacos

Importa notar que frequentemente são necessárias associações de fármacos para atingir um adequado controlo analgésico. Porém, embora algumas associações reduzam os efeitos colaterais, outras podem ser nefastas. Assim, na generalidade, é preferível minimizar a polifarmácia, evitando possíveis efeitos adversos e riscos de sobredosagem¹². Quando as associações são consideradas, é recomendada a sua introdução sequencial, avaliando a resposta ao fármaco inicial ou a ambas os fármacos, devendo ser usados de forma racional fármacos com mecanismos de ação complementares.

Durante o curso da terapêutica, a intensidade e características da dor devem ser avaliadas, com monitorização dos efeitos adversos e ajustes terapêuticos, conforme necessidade.

A ESMO recomenda, no doente oncológico com dor neuropática, a associação de fármacos analgésicos opioides e não opioides combinados com antidepressivos ou anticonvulsivantes, devendo ser monitorizada a eficácia e tolerabilidade²³.

Terapêuticas não farmacológicas

Determinadas estratégias não farmacológicas podem ser aplicadas, quando disponíveis e consistentes com os objetivos terapêuticos. Estas podem incluir: a neuromodulação; a acupuntura e eletroacupuntura; a intervenção psicossocial,

englobando a educação do doente, técnicas cognitivo-comportamentais, técnicas de biofeedback e relaxamento e/ou psicoterapia; a medicina física e de reabilitação, e ainda considerar apoio espiritual^{12,17}. A eficácia é variável consoante as intervenções.

A radioterapia deve ser usada no tratamento da dor neuropática associada a metastização óssea²³.

Considerações finais

A atual prevalência da dor neuropática oncológica é difícil de estimar. Dificuldades na sua definição e diagnóstico conduzem a sistemas deficitários de deteção e monitorização de sintomas neuropáticos.

Doentes com dor neuropática oncológica de difícil controlo têm pior qualidade de vida em todos os seus domínios.

O tratamento das síndromes neuropáticas no doente oncológico é desafiante e pode envolver múltiplas intervenções, farmacológicas e não farmacológicas. A maioria das *guidelines* atuais para controlo da dor oncológica baseiam-se em recomendações fracas. A individualização do tratamento permanece a chave para o melhor tratamento.

São necessários mais estudos epidemiológicos para avaliar a incidência e prevalência da dor neuropática nos doentes oncológicos, o grau de impacto na qualidade de vida e a forma a otimizar a abordagem destes doentes.

Agradecimentos

Este trabalho foi apresentado publicamente no XXV aniversário da unidade de dor do Funchal. Agradecimentos a toda a equipa organizadora do evento na pessoa do Dr. Duarte Correia.

Bibliografia

1. Haanpää M, Treede R. Diagnosis and Classification of Neuropathic Pain. *Pain*. 2010;XVIII(7):1-3.
2. Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of Cancer Incidence and Mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer*. 2010; 46(4): 765-81.
3. Van den Beuken-van Everdingen MH, et al. Prevalence of Pain in Patients With Cancer: a Systematic Review of the Past 40 Years. *Ann Oncol*. 2007;18:1437-49.
4. Bennett MI, et al. Prevalence and Etiology of Neuropathic Pain in Cancer Patients: A Systematic Review. *Pain*. 2012;153(2):359-65.
5. Garzón-Rodríguez C, et al. Cancer-Related Neurophatic Pain in Out-Patient Oncology Clinics: A European Survey. *BMC Palliative Care*. 2013;12-41.
6. Jones D, et al. Neuropathic Symptoms, Quality of Life, and Clinician Perception of Patient Care in Medical Oncology Outpatients with Colorectal, Breast, Lung and Prostate Cancer. *J Cancer Surviv*. 2015;9(1):1-10.
7. Costa C, et al. Dor Oncológica. *Rev Port Pneumol*. 2007;XIII(6): 855-67.
8. Lema MJ, et al. Types and Epidemiology of Cancer-Related Neuropathic Pain: The Intersection of Cancer Pain and Neuropathic Pain. *The Oncologist*. 2010;15(suppl 2):3-8.

9. Hershman DL, et al. Prevention and Management of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2014;32:1941-67.
10. Cavaletti G, Cornblath DR, Merkies IS, et al. The Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy Outcome Measures Standardization Study: From Consensus to the first validity and reliability findings. *Ann Oncol.* 2013;24:454-62.
11. Pachmaan DR, Barton DL, Watson JC, et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: Prevention and treatment. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;90:377-87.
12. Fallon, MT. Neuropathic Pain in Cancer. *BJA.* 2013;111(1):105-11.
13. Katz N. The Impact of Pain Management on Quality of Life. *J Pain Symptom Manage.* 2002;24:S38-S47.
14. O'Connor AB. Neuropathic Pain: Quality of Life Impact, Costs and Cost Effectiveness of Therapy. *Pharmacoeconomics.* 2009;27(2):95-112.
15. <http://www.who.int/healthinfo/survey/whoqol-qualityoflife/en/>
16. Norma da DGS - Terapêutica da Dor Neuropática. Num 043/211. Data 23/12/2011. Atualização 28/10/2014.
17. Identification and Treatment of Neuropathic Pain in Patients with Cancer. *Pain Clinical Updates.* IASP. March 2012;XX(issue 2).
18. Natoli S, et al. Open questions in the treatment of cancer pain: time for a strong evidence-based approach? *Expert Opin. Pharmacother.* 2015;16(1):1-4.
19. Portenoy RK. Treatment of cancer pain. *Lancet.* 2011;377:2236-47.
20. O'Brien SL, et al. The Use of Ketamine in Neuropathic Pain. *Current Physical Medicine and Rehabilitation Reports.* 2014;2(2):128-45.
21. Uçeyler N, Sommer C. High-Dose Capsaicin for The Treatment of Neuropathic Pain: What We Know and What We Need to Know. *Pain Ther.* 2014;3(2):73-84.
22. Rahn EJ, Hohmann AG. Cannabinoids as Pharmacotherapies for Neuropathic Pain: From the Bench to the Bedside. *Neurotherapeutics.* 2009;6(4):713-37.
23. Ripamonti CI, et al. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines: *Annals of Oncology.* 2011;22(suppl 6):69-77.

Aplicação Intratecal de Toxina Botulínica Melhora a Dor e os Sintomas Urinários Causados pela Cistite Intersticial - Estudo Experimental Efetuado no Rato

Ana Coelho^{1,2,3}, Raquel Oliveira^{1,2,3}, Célia Cruz^{1,2,3}, Francisco Cruz^{1,2,4} e António Avelino^{1,2,3}

Resumo

Introdução: A toxina botulínica do tipo A tem vindo a demonstrar possuir propriedades antinociceptivas. Essas propriedades podem dever-se ao efeito da toxina em neurónios sensitivos localizados no sistema nervoso periférico e central. No presente trabalho, estudamos os efeitos da administração intratecal de toxina botulínica do tipo A (Onabot/A) no sistema nervoso central e periférico, utilizando um modelo animal de dor inflamatória e hiperatividade vesical induzidas pela administração de ciclofosfamida (CYP). **Métodos:** Por intervenção cirúrgica, implantaram-se cateteres intratecais ao nível dos segmentos L5/L6 da medula espinhal de ratos. A cistite intersticial foi mimetizada nesses animais por injeção intraperitoneal de CYP. Consideraram-se cinco grupos experimentais, sendo: 1) Soro fisiológico (SF) IP + IT; 2) Onabot/A IT; 3) CYP IP + SF IT; 4) CYP IP + onabot/A IT 48h após CYP e 5) Onabot/A IT durante 30 dias. A sensibilidade mecânica cutânea foi avaliada no abdómen e nas patas traseiras. A atividade motora foi monitorizada através do teste de campo aberto e a atividade reflexa da bexiga foi avaliada por cistometria. Por fim, recolheram-se as bexigas e as medulas espinhais e, por imunohistoquímica, avaliou-se a expressão de SNAP-25 clivada (cSNAP-25), c-fos, p-ERK, CGRP e GAP-43. **Resultados:** A administração intratecal da toxina reduziu os sintomas de dor, bem como a hiperatividade vesical e a expressão de marcadores de atividade neuronal e do neuropeptídeo CGRP, tipicamente aumentados neste modelo inflamatório. A presença de SNAP-25 clivada foi detetada na medula espinhal e em fibras nervosas presentes na bexiga de animais tratados com onabot/A. Não foram observados danos motores, somáticos ou viscerais. **Conclusão:** Os resultados obtidos sugerem que a toxina botulínica do tipo A, quando administrada por via intratecal, possui um forte efeito analgésico no modelo de dor vesical intensa utilizado no presente estudo. Esta via de administração poderá também ser explorada no tratamento de outras patologias caracterizadas por sintomas de dor intratável.

Bexiga. Cistite Intersticial. Dor. Intratecal. Sistema Nervoso. Toxina botulínica.

Abstract

Background: Botulinum toxin (Onabot/A) has been shown to have an antinociceptive effect. This might be due to an impairment of sensory nerves, not only in the peripheral but also in the central nervous system. In this work, we analyzed both systems by studying the effect of intrathecal administration of botulinum

¹Instituto de investigação e inovação em saúde (I3S), universidade do Porto

²Instituto de biologia molecular e celular (IBMC), universidade do Porto

³Departamento de biologia experimental, faculdade de medicina, universidade do Porto

⁴Departamento de urologia, hospital de S. João, Porto
E-mail: cacruz@med.up.pt

toxin A in an animal model of bladder pain and hyperactivity induced by cyclophosphamide. **Methods:** Rats were implanted with an intrathecal catheter at the L6 segment. Bladder pain was induced by intraperitoneal injection of cyclophosphamide. Five experimental groups were created: (i) Saline intraperitoneal + intrathecal; (ii) Onabot/A intrathecal; (iii) cyclophosphamide intraperitoneal + saline intrathecal; (iv) cyclophosphamide intraperitoneal + Onabot/A intrathecal 48 hours after cyclophosphamide; and (v) Onabot/A intrathecal 30 days. Motor activity was observed in an open-field arena. Bladder reflex activity was evaluated by cystometry. Finally, bladders and spinal cord were immunoreacted against cleaved SNAP-25, c-Fos, p-ERK, calcitonin gene-related peptide, and GAP43. **Results:** The toxin reduced pain symptoms, bladder hyperactivity, expression of neuronal activation markers and calcitonin gene-related peptide, typically upregulated in this inflammatory model. The presence of cleaved SNAP-25 was detected in the spinal cord and bladder fibers from animals treated with Onabot/A. No somatic or visceral motor impairments were observed. **Conclusions:** Our findings suggest that intrathecal Onabot/A has a strong analgesic effect in a model of severe bladder pain. This route of administration can be further explored to treat intractable forms of pain. (Dor. 2016;24(2):19-30)

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

Key words: Bladder. Botulinum toxin. Interstitial cystitis. Intrathecal. Nervous System. Pain.

Introdução

A administração da toxina botulínica do tipo A (Onabot/A) na parede da bexiga é uma estratégia promissora no tratamento da hiperatividade do detrusor com origem neurogénica^{1,2}. No que se refere à utilização da toxina botulínica, uma outra área emergente consiste na sua utilização terapêutica para controlo da dor, nomeadamente a dor com origem na bexiga ou dor vesical. O síndrome doloroso vesical/cistite intersticial (BPS/IC) é uma condição debilitante caracterizada por uma intensa dor suprapúbica associada a um aumento da frequência urinária³. A BPS/IC pode igualmente surgir associada a edema e inflamação da bexiga observados por cistoscopia⁴. Contudo, a etiologia da doença é desconhecida e, como tal, os tratamentos que existem atualmente focam-se no alívio da dor, mas a sua eficácia é limitada⁵.

Um estudo publicado recentemente demonstrou que a injeção de onabot/A na bexiga, mais especificamente na zona do triângulo, de doentes com BPS/IC levava à diminuição da dor e à melhoria significativa da sua qualidade de vida⁶. Contudo, o método de administração referido requer injeções repetidas e controladas por cistoscopia, a cada 6-9 meses e sob anestesia geral, e está muitas vezes associado ao desenvolvimento de infeções no trato urinário, agravando os sintomas da doença^{1,7}. Adicionalmente, alguns estudos anteriores sugeriram que a administração IT de onabot/A resultava num efeito antinociceptivo ao nível do sistema nervoso central, em modelos animais de dor neuropática e dor somática^{8,9}. De acordo com as evidências anteriores, colocamos a hipótese de que a administração IT da toxina botulínica do tipo A poderá ser vantajosa no tratamento da dor vesical intensa. Assim, no presente trabalho, exploramos esse aspeto através da utilização de um

modelo animal de dor vesical. A análise englobou os possíveis efeitos somáticos e viscerais, comportamento nociceptivo, atividade reflexa do funcionamento da bexiga e avaliação por imunohistoquímica de SNAP-25 clivada e marcadores de ativação neuronal.

Material e métodos

Animais

No presente trabalho utilizaram-se ratos Wistar fêmeas com peso entre 220-250 g (Charles River, Barcelona) alojados sob um ciclo de 12 h de luz/12 h de obscuridade, com livre acesso a alimentação e bebida durante todo o período experimental. Todos os procedimentos foram efetuados de acordo com a diretiva das comunidades europeias (2010/63/EU). Realizaram-se todos os esforços para reduzir o número de animais utilizados assim como o seu sofrimento.

Fármacos e reagentes

As cirurgias de colocação de cateter IT foram realizadas sob anestesia profunda induzida pela injeção intraperitoneal de uma mistura de que-tamina/medetomidina (6 mg/100 g de peso corporal) e medetomidina (0,025 mg/100 g de peso corporal) diluída em soro fisiológico (SF). As cistometrias e os procedimentos terminais foram efetuados com recurso a anestesia por injeção subcutânea de uretano (1,2 g/kg). A inflamação da bexiga foi induzida por uma injeção intraperitoneal única de ciclofosfamida (CYP; 200 mg/kg) (Baxter médico farmacêutica). A toxina botulínica do tipo A (Onabot/A) foi adquirida através da Allergan, USA. A colquicina foi obtida na Sigma, USA. O anticorpo antic-fos, produzido em coelho (AB-5 Cat. No. PC38) foi obtido na Calbiochem, UK. O antifosfo ERK ½ produzido em coelho (RA15002) foi adquirido na Neuromics, USA.

O anticorpo anticoelho conjugado com biotina produzido em porco foi obtido na Dakopatt A/5, Lisboa. O complexo avidina-biotina foi comprado na vetor labs, UK. Os anticorpos anti-GAP43 produzido em coelho (ab16053) e anti-CGRP produzido em ratinho (ab81887) foram obtidos na Abcam, UK. O anticorpo anti-SNAP25 clivada produzido em coelho foi gerado contra a extremidade C-terminal do péptido truncado e foi previamente caracterizado por Antonucci, et al¹⁰. Anticorpos secundários marcados com fluorocromos foram obtidos na Molecular Probes, UK.

Cirurgias para implantação de cateter IT

Os animais (n = 33) foram profundamente anestesiados e um cateter de silicone foi implantado no espaço subaracnóideo lombar, tal como descrito anteriormente¹¹. Efetuou-se uma laminectomia entre T9 e T10 e o cateter foi inserido e empurrado até uma das extremidades atingir os segmentos L5/L6 da medula espinhal. A outra extremidade do cateter foi externalizada no topo da cabeça para posterior administração de fármacos. O período de recuperação dos animais teve a duração máxima de cinco dias, no qual foram cuidadosamente acompanhados.

Grupos experimentais e administração de fármacos

Procedeu-se à administração de CYP ou do seu veículo por via IP no dia 0 do protocolo experimental. 48 h após administração de CYP, administraram-se por via IT 5 unidades de onabot/A diluídas em 50 µl de SF. Os animais (n = 6 por grupo experimental) foram divididos em cinco grupos experimentais, sendo: 1) SF IP + IT; 2) SF IP + onabot/A IT; 3) CYP IP + SF IT; 4) CYP IP + onabot/A IT; 5) SF IP + onabot/A IT 30 dias.

Num outro grupo de animais (n = 3) administrou-se simultaneamente onabot/A IT e colquicina (25 mmol/L). Para tal, cinco dias após colocação do cateter IT, os animais foram profundamente anestesiados e, com recurso a uma incisão abdominal, expuseram-se as bexigas. A colquicina foi administrada perineural através do embebiamento dos nervos hipogástrico e pélvico durante 5 min. O tecido destes animais foi recolhido e processado 48 h depois como descrito em seguida.

Testes comportamentais

Previamente a qualquer teste comportamental, todos os animais foram manipulados diariamente de forma a reduzir comportamentos de *stress* ou medo em relação aos investigadores. Todas as avaliações foram efetuadas por um investigador que desconhecia a identidade dos animais relativamente aos grupos experimentais. A avaliação da sensibilidade mecânica cutânea foi efetuada recorrendo ao teste de *von frey*. Os

ratos foram colocados individualmente em caixas de acrílico cuja base possui uma rede metálica, durante 15 min antes da avaliação comportamental para adaptação ao ambiente. A sensibilidade cutânea foi avaliada no abdómen inferior e nas patas traseiras, utilizando monofilamentos de *von frey* (calibrados para 2, 4, 6, 8, 15, 26, 60 e 100 g). Por entre a malha da rede metálica, os filamentos foram colocados de forma perpendicular à superfície plantar, e foi exercida pressão durante 5 s. Cada filamento foi testado cinco vezes com um intervalo de 30 s entre filamentos. Uma resposta foi considerada positiva quando o animal reagia (sacudiu ou lambeu a pata) ao filamento em pelo menos três das cinco aplicações do filamento. O teste foi efetuado nos dias 0, 4, 24, 48 e 72 h após administração de CYP ou do seu veículo.

O teste de campo aberto foi efetuado com o objetivo de averiguar a presença de dano motor, eventualmente provocado pela cirurgia ou pela administração da toxina. As experiências foram conduzidas numa caixa de campo aberto 50 x 50 cm, com paredes opacas de 30 cm de altura. Durante o teste, os animais foram deixados a explorar o espaço durante 5 min. Utilizou-se um sistema de rastreamento por vídeo para filmar o animal e fornecer informação sobre a sua posição (CinePlex; Plexon Inc, USA). Para calcular mapas de navegação, utilizou-se um *software* produzido pelo nosso departamento em MatLab (MathWorks, USA) e Phyton (*version* 2.7).

Cistometrias

As cistometrias foram efetuadas 24 h após administração de onabot/A ou SF nos grupos experimentais 1-4 e 30 dias após administração IT de onabot/A no grupo experimental 5. Os animais foram anestesiados e a sua temperatura corporal foi mantida a 37 °C utilizando uma placa de aquecimento. Efetuou-se uma pequena incisão na zona abdominal inferior e expôs-se a bexiga. Para avaliação da atividade reflexa da bexiga, foi inserida na cúpula da bexiga uma agulha de calibre 21 conectada a uma bomba infusora e a um transdutor de pressão. Após 15-30 min de estabilização da bexiga, foi infundido SF a uma velocidade constante de 6 ml/h e avaliou-se a pressão intravesical durante 1 h. Os cistometrogramas obtidos foram analisados com a ajuda do *software* LabScribe (*World Precision Instruments*).

Processamento de tecidos

Após cistometria, os animais foram perfundidos através da aorta ascendente com uma solução de tyrode sem cálcio (0,12 mol/l NaCl, 5,4 mmol/l KCl, 1,6 mmol/l MgCl₂.6H₂O, 0,4 mol/l MgSO₄.7H₂O, 1,2 mmol/l NaH₂PO₄.H₂O, 5,5 mmol/l glucose and 26,2 mmol/l NaHCO₃) seguida de uma solução de paraformaldeído a 4% em tampão fosfatos 0,1 mol/l. Durante a

colheita dos tecidos, verificou-se a posição do cateter IT. Recolheram-se a bexiga, a medula espinhal e as glândulas salivares submandibulares de cada animal e seguiu-se um período de pós-fixação com a duração de 4 h no final do qual os tecidos foram armazenados em sacarose a 30% em tampão fosfatos 0,1 mol/l durante uma noite. Num criostato, efetuaram-se cortes transversais seriados (20 µm para a bexiga e 40 µm para a medula espinhal) que foram recolhidos em lâminas superfrost plus numa solução crioprotetora. As lâminas foram armazenadas a -20 °C até posterior processamento. Para os protocolos de imunofluorescência, as lâminas foram descongeladas, lavadas com tampão fosfatos contendo 0,3% de Triton X-100 (PBST) e incubadas com soro normal de cavalo (NHS) a 10% em PBST durante 1h. Os anticorpos primários (anti-CGRP 1:10,000; anti-GAP43 1:5000 e antiSNAP25 1:4000) foram diluídos em 2% de NHS em PBST, e a incubação das lâminas com os mesmos teve a duração de dois dias e à temperatura de 4 °C. Após várias lavagens, as proteínas foram detetadas de acordo com a especificidade com anticorpos secundários acoplados a fluorocromos (AlexaFluor®). Os cortes foram montados em meio de montagem vectashield e observados através de um microscópio zeiss (axioimager Z1). Adquiriram-se imagens representativas utilizando o *software* AxioVision 4.6 e para quantificação da intensidade média de CGRP e GAP-43 nos cornos dorsais considerou-se um número mínimo de oito cortes por segmento L5/L6 por animal, e recorreu-se ao *software* Fiji¹². Adicionalmente, aos valores de intensidade média obtidos subtraíram-se os valores de intensidade média correspondentes à marcação inespecífica das imagens. A deteção da imunoreactividade a c-Fos e p-ERK foi visualizada através do método ABC. Assim, após inibição da atividade da peroxidase endógena, os cortes foram lavados com PBS e PBST e incubados em soro normal de porco (NSS) a 10% em PBST durante 1 h. O anticorpo anti-c-Fos foi diluído 1:10,000 e o anti-p-ERK 1:1000, ambos em NSS 2% em PBST e os cortes foram incubados com anticorpo primário durante 48 h. De seguida, procedeu-se à lavagem dos cortes e à incubação com anticorpo secundário anticeelho feito em porco conjugado com biotina (1:200). A imunoreação foi visualizada recorrendo a uma solução de 0,05% 3,3-diaminobenzidina tetrahydrocloro em 0,05 mol/l Tris-HCl (ph 7.4) à qual se adicionou 0,003% peróxido de hidrogéneo. Os cortes foram montados, secos à temperatura ambiente, diafanizados com xilol e cobertos com uma lamela. Imagens representativas foram recolhidas num microscópio Zeiss Axioscope 40 utilizando o *software* AxioVision 4.6. As células imunoreativas para p-ERK ou c-Fos foram contadas em pelo menos oito cortes por animal e o valor médio foi posteriormente calculado. Todas as observações e contagens foram efetu-

das por investigadores que desconheciam a identidade dos animais relativamente aos grupos experimentais.

Análise estatística

A análise estatística foi efetuada utilizando os testes estatísticos *one-way* e *two-way* ANOVA seguidos de um teste Tukey e utilizando o *software* Graphpad Prism. Os dados apresentados representam a média ± desvio padrão e considerou-se estatisticamente significativo um valor de $p \leq 0,05$.

Resultados

A administração intratecal de onabot/A cliva a proteína SNAP-25 na medula espinhal e na bexiga

A clivagem da proteína SNAP-25 foi detetada por imunohistoquímica permitindo confirmar a atividade da onabot/A administrada pela via IT. A presença desta proteína foi avaliada nos segmentos da medula espinhal compreendidos entre C2 e S1, inclusive, com o objetivo de analisar a difusão da toxina a partir do seu local de administração. Foi detetada imunoreactividade contra a SNAP-25 clivada apenas em cortes de medula espinhal de animais que receberam onabot/A IT (Fig. 1). A administração de onabot/A resultou na clivagem da proteína SNAP-25 em fibras nervosas presentes maioritariamente nos segmentos L5 e L6, local onde terminava a extremidade do cateter IT (Figs. 1 A e B). Também foram observadas algumas fibras nervosas contendo SNAP-25 clivada na bexiga dos animais tratados com onabot/A (Fig. 1 C).

A administração intratecal de onabot/A reduz a dor vesical induzida pela inflamação da bexiga

Os animais injetados com CYP revelaram alterações comportamentais características de sintomas de dor, tal como imobilidade, curvatura acentuada da coluna vertebral e olhos semi-cerrados, tal como foi anteriormente descrito^{13,14}. A inflamação induzida pela CYP está normalmente associada a um aumento da sensibilidade cutânea tal como a dor visceral referida, passíveis de ser avaliadas nas patas traseiras ou na zona inferior do abdómen¹⁵. No presente trabalho, foi utilizado o teste de *von frey* para avaliação da sensibilidade cutânea. Os valores basais foram obtidos uma semana após colocação do cateter, e antes de qualquer outro procedimento experimental. Não foram observadas quaisquer diferenças entre os animais que receberam SF IP, quer tenham sido tratados com SF ou toxina por via IT. Por essa razão, os animais de ambos os grupos foram considerados globalmente como pertencendo ao grupo de animais controlo não inflamados, tal como representado no gráfico (Figs. 2 A e B).

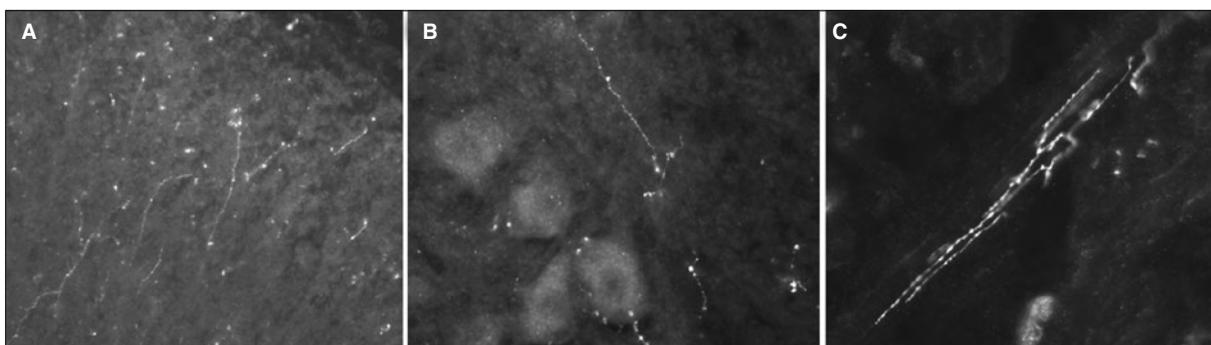


Figura 1. Imagens representativas da imunoreactividade para a SNAP-25 clivada após administração intratecal de onabot/A. Fibras nervosas com SNAP-25 clivada foram detetadas nas lâminas superficiais dos cornos dorsais do segmento L6 (A), à volta de motoneurónios nos cornos ventrais (B), e dispersas pelo músculo detrusor da bexiga (C). Barras de calibração representam 50 µm.

Os intervalos de sensibilidade cutânea observados em animais não inflamados foram semelhantes em ambas as patas traseiras e no abdómen, tendo permanecido praticamente constantes no decorrer do protocolo experimental. Imediatamente após a avaliação dos valores basais, os animais receberam uma injeção de CYP ou de SF e o teste de *von frey* foi novamente efetuado 4, 24 e 48 h mais tarde. No último dia, os animais receberam uma injeção IT de SF ou onabot/A e a sensibilidade cutânea foi reavaliada no dia seguinte. Uma diminuição significativa do intervalo de sensibilidade foi detetada nas patas traseiras e no abdómen dos animais injetados com CYP e tratados com SF via IT. Estes sintomas tiveram início 4 h após CYP e mantiveram-se até ao final da experiência (Figs. 2 A e B). 24 h após a injeção de onabot/A, observou-se uma melhoria significativa da sensibilidade cutânea em animais com inflamação, tendo o intervalo de sensibilidade cutânea aumentado para valores semelhantes aos do grupo controlo. O procedimento cirúrgico ou a administração de onabot/A por si só não alteraram a sensibilidade no abdómen ou nas patas traseiras. O grupo experimental número cinco, cujos animais receberam onabot/A e foram mantidos durante 30 dias, não foi avaliado no que se refere ao comportamento nociceptivo devido à curta duração da inflamação aguda induzida pela CYP, impedindo a comparação entre grupos experimentais.

O teste de campo aberto demonstrou que os animais controlo (intactos ou submetidos a cirurgia controlo) exploraram a área e deslocaram-se a velocidades de aproximadamente 3,5 m/min. De igual modo, os animais que receberam onabot/A IT exibiram um comportamento semelhante ao dos controlos no que se refere à atividade motora e à distância percorrida. Esta observação evidenciou que, aparentemente, o procedimento cirúrgico de colocação de cateter ou a injeção da toxina não provocou qualquer dano em termos de coordenação motora (Fig. 2 C).

A administração intratecal de onabot/A reduz a frequência urinária induzida pela inflamação da bexiga

No último dia de procedimentos, todos os animais de cada um dos grupos experimentais foram submetidos à avaliação da função urodinâmica, tendo-se obtido os registos cistométricos. O grupo de animais controlo, que recebeu SF por via IT, apresentou um número médio de contrações da bexiga por minuto de $0,35 \pm 0,04$ (grupo experimental 1, Figs. 3 A e E). Nestes animais, a atividade reflexa da bexiga foi considerada normal, caracterizada por função contrátil regular durante o enchimento da bexiga com SF. Por sua vez, os animais que receberam onabot/A IT avaliados 24 h ou 30 dias após injeção (grupos experimentais 2 e 5, Fig. 3 B) exibiram uma atividade reflexa da bexiga semelhante à observada no grupo controlo, ou seja, a administração de onabot/A IT em animais não inflamados, não alterou a sua frequência urinária, que se manteve ao nível das $0,47 \pm 0,05$ contrações/min (Figs. 3 B e E). Nos animais com inflamação da bexiga induzida pela CYP, a frequência das contrações vesicais reflexas aumentou significativamente em relação aos animais não inflamados ($0,82 \pm 0,09$ contrações/min), o que se associa à consequente redução do intervalo entre contrações (grupo experimental 3, Figs. 3 C e E). Por outro lado, a injeção de onabot/A IT no grupo de animais inflamados contrariou o aumento da frequência urinária associada à administração de CYP, reduzindo-a para valores semelhantes aos dos animais não inflamados ($0,41 \pm 0,28$ contrações/min) (grupo experimental 4, Figs. 3 D e E). Apesar de o volume residual de urina não ter sido medido no presente estudo, após cada esvaziamento as bexigas exibiam um pequeno tamanho, formato de pera e contração completa, permitindo excluir a hipótese de ter ocorrido um aumento de volume residual após a injeção de toxina. Para além da frequência urinária, a pressão vesical máxima foi igualmente avaliada não tendo sido

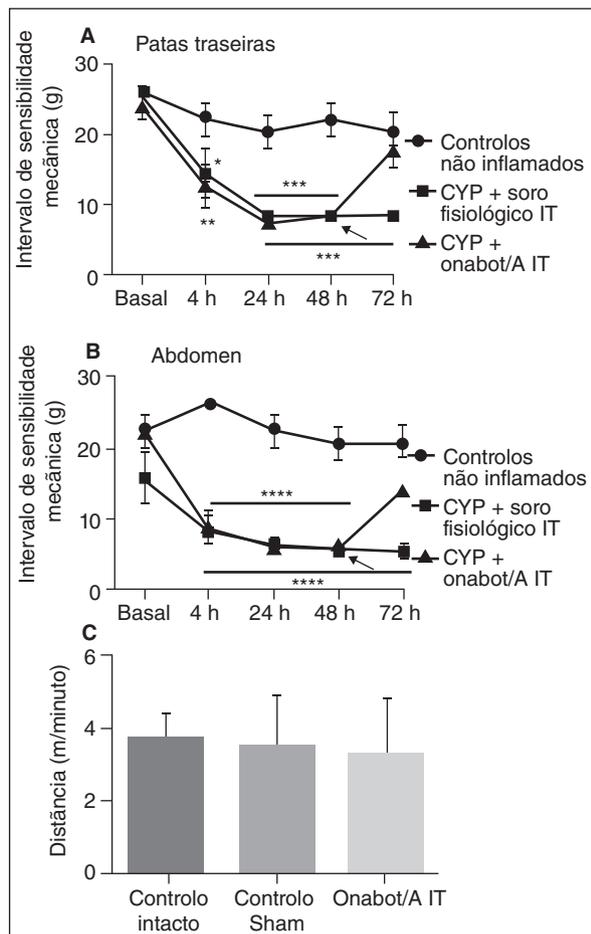


Figura 2. Comportamento doloroso associado à inflamação induzida pela ciclofosfamida (CYP). A administração intratecal de soro fisiológico ou de onabot/A em animais não inflamados não induziu nenhuma alteração da sensibilidade mecânica do abdômen ou das patas traseiras. Por esta razão, os dois grupos foram agrupados e são representados como nos gráficos como grupo controlo não inflamado. Os animais que receberam uma injeção de CYP mostram uma diminuição significativa do intervalo de sensibilidade mecânica em ambas as áreas analisadas. A administração intratecal de onabot/A (setas) aumentou o intervalo de sensibilidade para níveis semelhantes aos do grupo controlo não inflamado nas patas e abdômen (A e B). Os asteriscos representam diferenças significativas entre os animais inflamados com CYP e os não inflamados. (* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$; análise de variância com dois fatores seguida do teste de comparações múltiplas Tukey). O teste de campo aberto mostrou que não existiam diferenças na distância percorrida por animais intactos, submetidos a cirurgia controlo ou com injeção intratecal de onabot/A (C). Os resultados são apresentados sob a forma de média \pm SEM.

detetadas diferenças significativas entre os grupos experimentais (Fig. 3 F).

A administração intratecal de onabot/A reduz a imunoreactividade para c-Fos e p-ERK induzida pela inflamação da bexiga

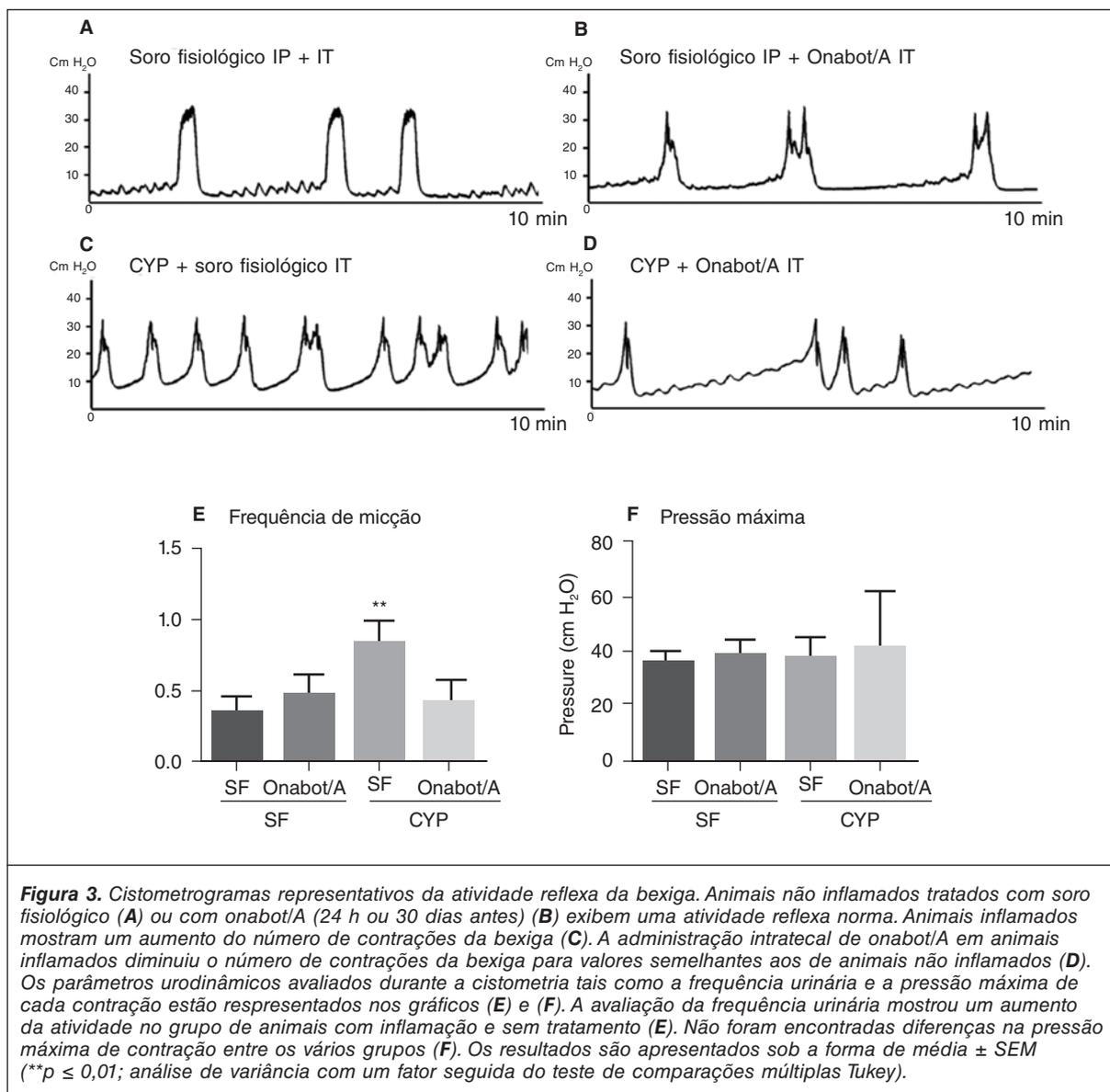
No grupo de animais controlo observou-se uma quantidade modesta de células imunoreac-

tivas para p-ERKs ($14,99 \pm 1,11$) distribuídas de forma bilateral nas lâminas I e II, na comissura dorsal (DCM, lâmina X) e no ILG, tal como já tinha sido demonstrado em estudos anteriores¹⁶ (Fig. 4 A). A marcação foi observada a nível nuclear, no citoplasma e nos axónios dos neurónios. A administração IT de onabot/A em animais não inflamados, não induziu aumento do número de células imunorreativas em qualquer uma das áreas observadas ($13,69 \pm 1,13$) (Fig. 4 B). Em animais com inflamação por CYP, a expressão basal de p-ERK aumentou substancialmente ($31,66 \pm 4,97$) (Fig. 4 C). Neste caso, as células imunorreativas exibiram axónios longos que cruzavam a lâmina X até ao lado oposto dos cortes. Contudo, a injeção IT de onabot/A em animais com inflamação, levou à diminuição do número de células imunorreativas dos segmentos L5/L6 para valores semelhantes aos do grupo controlo ($19,82 \pm 2,14$) (Fig. 4 D).

Tal como descrito anteriormente (Avelino 1999), a expressão de c-Fos foi detetada nos segmentos lumbosagrados da medula espinal maioritariamente nas lâminas I, no ILG e na DCM ($41,8 \pm 3,37$) (Fig. 5 A). A administração IT de onabot/A em animais sem inflamação não alterou o número basal de células que expressavam c-Fos ($49,17 \pm 3,35$) (Fig. 5 B). A inflamação induzida pela CYP induziu um aumento significativo do número de células imunorreativas nas áreas observadas ($100,4 \pm 11,97$) (Fig. 5 C). Adicionalmente, verificou-se que a injeção IT de onabot/A em animais com inflamação resultou na diminuição do número de células marcadas com c-Fos pela totalidade dos segmentos L5/L6 para valores semelhantes aos obtidos para o grupo controlo ($58,64 \pm 5,18$) (Fig. 5 D).

A administração intratecal de onabot/A reduz a imunoreactividade para o CGRP induzida pela inflamação da bexiga

Os animais controlo apresentaram imunoreactividade para o CGRP em fibras nervosas das lâminas superficiais (I e II) do corno dorsal dos segmentos L5 e L6 da medula espinal. A expressão de CGRP foi ainda observada na comissura dorsal, na zona dorsal ao canal central, no trato de Lissauer e em motoneurónios do corno ventral (Fig. 6 A). A administração de onabot/A IT em animais não inflamados não alterou a distribuição do neuropeptídeo CGRP nem a sua intensidade de expressão (Fig. 6 B). Em animais inflamados, a imunoreactividade para o CGRP foi restrita às áreas definidas para os grupos controlo, contudo, bastante mais intensa e foram observados prolongamentos neuronais para lâminas mais profundas (Fig. 6 C). Após administração de onabot/A IT em animais inflamados, a intensidade da expressão de CGRP diminuiu significativamente para níveis idênticos aos detetados no grupo controlo (Fig. 6 D).



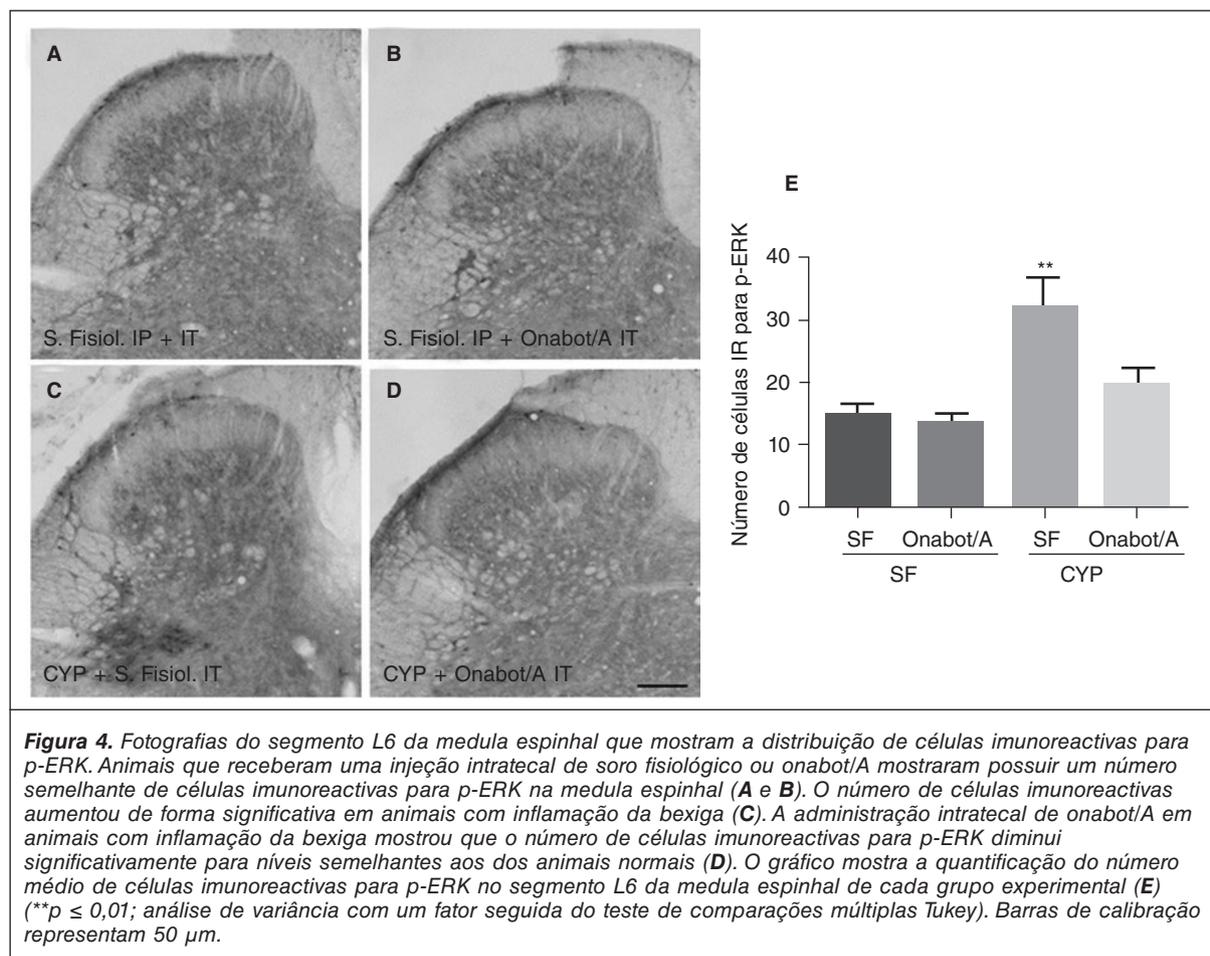
A administração intratecal de onabot/A não alterou a imunoreatividade para GAP43

No grupo de animais controlo, os segmentos L5 e L6 apresentaram uma expressão bastante discreta de GAP43, localizada em fibras nervosas das lâminas superficiais do corno dorsal, na zona dorsal ao canal central da DCM, no funículo dorsolateral, no trato corticoespinhal e no ILG (Fig. 7 A). Em animais com inflamação da bexiga, a intensidade de GAP43 aumentou claramente nas áreas descritas (Fig. 7 C). A administração de onabot/A IT em animais com ou sem inflamação, não alterou a expressão basal de GAP43 (Figs. 7 A e D).

Discussão

No presente trabalho foi utilizado um modelo de inflamação da bexiga induzida pela injeção de CYP que mimetiza a inflamação e a dor

vesical observadas em doentes com BPS/IC. A CYP é metabolizada no fígado e transformada em acroleína, um composto com propriedades irritantes que é excretado para a urina provocando uma inflamação intensa da bexiga. Os animais com inflamação por CYP exibem sinais óbvios de dor tais como uma postura curvada, pilo-ereção, olhos semicerrados e sensibilidade cutânea aumentada¹⁷. A administração intratecal de onabot/A em animais com inflamação da bexiga provocou uma melhoria rápida dos comportamentos nociceptivos e da sensibilidade cutânea no abdómen e nas patas traseiras. Estes resultados estão de acordo com estudos recentes que sugeriram que após administração IT da toxina em murganhos, verifica-se uma redução das respostas nociceptivas ao teste da formalina por 21 dias^{8,9,18}. Da mesma forma, a toxina diminuiu de forma significativa a hipersensibilidade térmica e mecânica induzida pela neuropatia



diabética, um efeito que se verificou nas primeiras 24 h após administração e que se manteve durante um mês⁹. Por outro lado, os nossos resultados corroboram estudos anteriores que mostraram que após administração periférica na pata traseira de ratos, a onabot/A exerce um efeito indireto no sistema nervoso central. Nesses animais, a toxina diminuiu a dor inflamatória provocada pela injeção de formalina assim como o número de células que expressavam c-fos no corno dorsal da medula espinhal¹⁸.

No que diz respeito à atividade reflexa da bexiga, a administração IT de onabot/A contrariou o aumento da frequência urinária associado à inflamação induzida pela CYP sem causar retenção urinária. Este é o primeiro estudo em que se conclui que a administração IT de onabot/A exerce um efeito na função vesical.

Para além dos resultados fisiológicos, observaram-se também alterações na expressão de SNAP-25 clivada, sendo que a deteção da forma clivada da proteína tem vindo a ser extensivamente utilizada para avaliação da atividade da toxina^{10,19-22}. Fibras nervosas contendo SNAP-25 clivada foram maioritariamente detetadas nos segmentos L5 e L6 da medula espinhal, sendo que a imunoreatividade para a proteína

foi maioritariamente abundante na periferia dos cortes. Contudo, a expressão de SNAP-25 clivada foi também observada nas lâminas I e II e em lâminas mais profundas do corno dorsal, bem como em fibras localizadas na proximidade de motoneurónios, na zona do corno ventral. A marcação intensa observada à periferia dos cortes pode ser explicada pela difusão da toxina se se considerar que aquela essa área é a de maior contacto com o fluído cerebroespinal. Adicionalmente, verificou-se que a imunoreatividade para a forma clivada da SNAP-25 diminuiu gradualmente nos segmentos rostrais ou caudais aos segmentos L5 e L6, tornando-se particularmente escassa nos segmentos torácicos ou sacrados e totalmente inexistente nos segmentos cervicais. Estes dados sugerem que a difusão da toxina ao longo da medula está limitada aos segmentos mais próximos do local de injeção.

A hipótese da ocorrência de um efeito sistémico não foi excluída do presente estudo. Como tal, após observação das glândulas salivares dos animais em estudo, estruturas altamente inervadas por fibras colinérgicas, verificou-se a ausência completa de marcação da SNAP-25 clivada, pelo que esse efeito foi considerado irrelevante. Em adição, os animais do grupo experimental

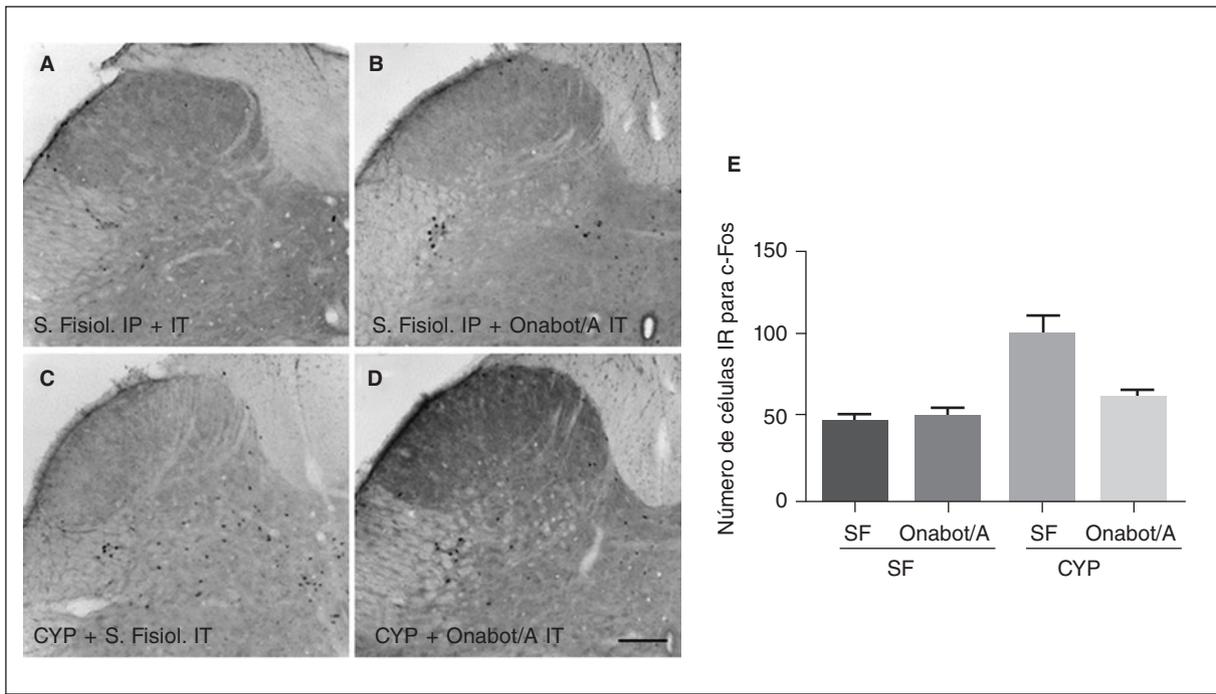


Figura 5. Fotografias do segmento L6 da medula espinal que mostram a distribuição de células imunoreativas para c-fos. Animais que receberam uma injeção intratecal de soro fisiológico ou onabot/A mostraram possuir um número semelhante de células imunoreativas para c-fos na medula espinal (A e B). O número de células imunoreativas aumentou de forma significativa em animais com inflamação da bexiga (C). A administração intratecal de onabot/A em animais com inflamação da bexiga mostrou que o número de células imunoreativas para c-fos diminuiu significativamente para níveis semelhantes aos dos animais normais (D). O gráfico mostra a quantificação do número médio de células imunoreativas para c-fos no segmento L6 da medula espinal de cada grupo experimental (E) (** $p \leq 0,01$; análise de variância com um fator seguida do teste de comparações múltiplas Tukey). Barras de calibração representam 50 μm .

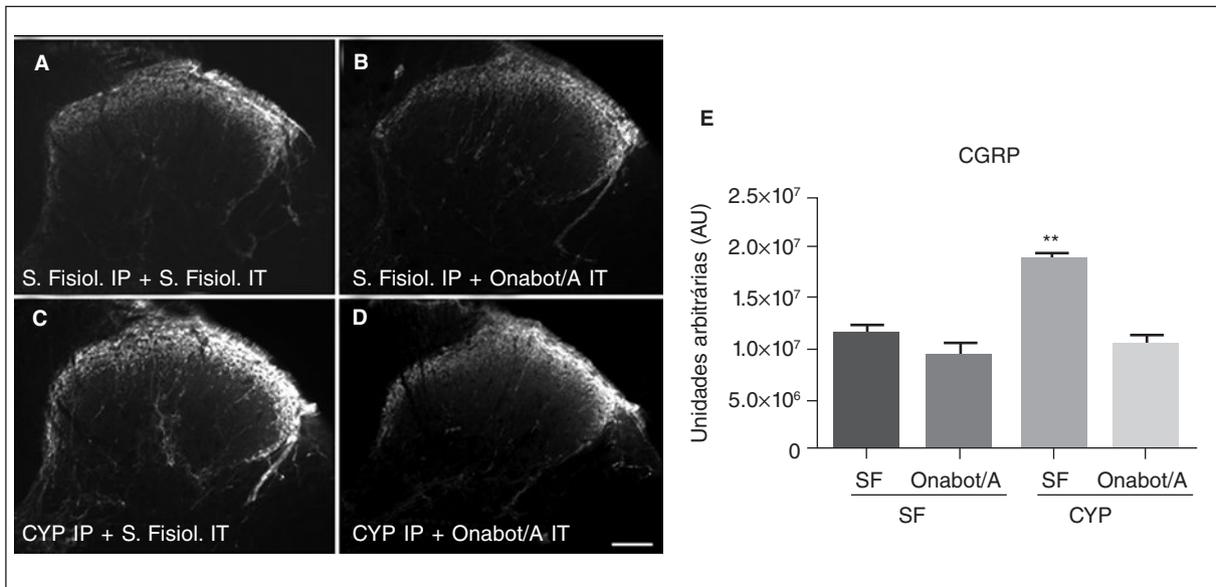
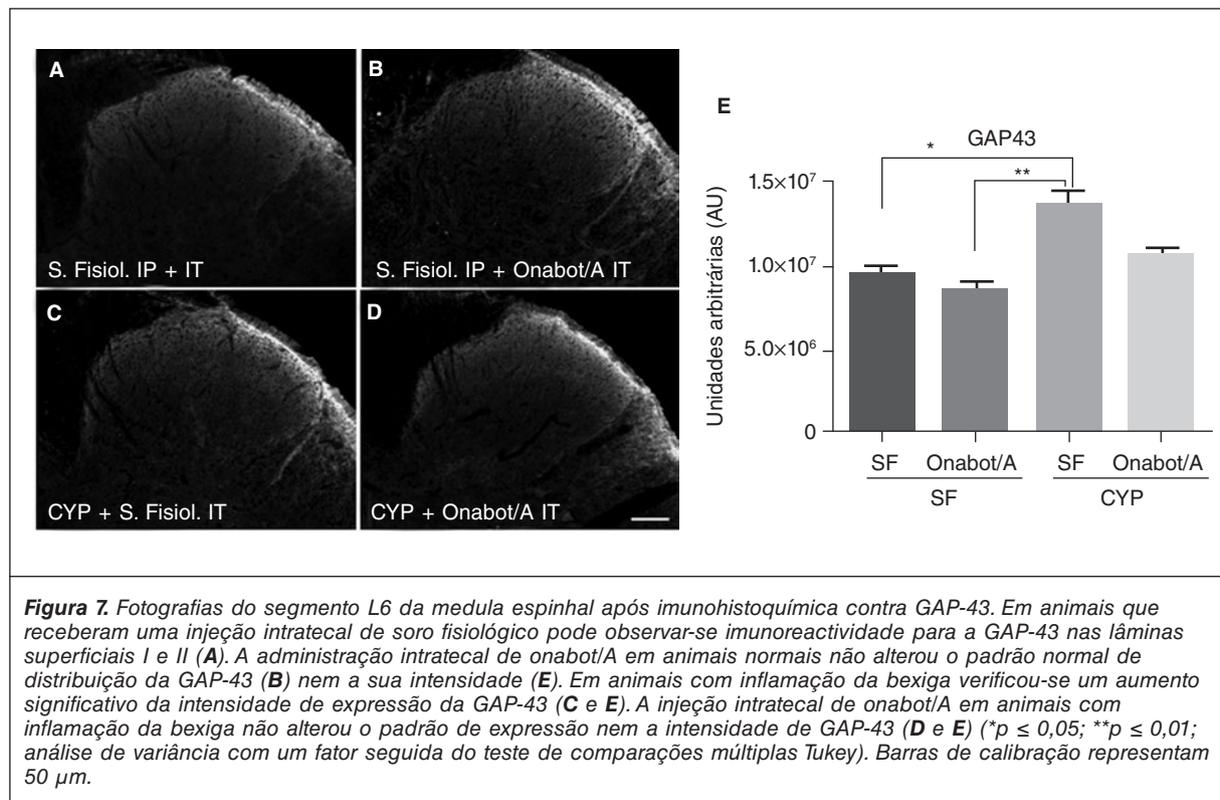


Figura 6. Fotografias do segmento L6 da medula espinal após imunohistoquímica contra CGRP. Em animais que receberam uma injeção intratecal de soro fisiológico pode observar-se imunoreactividade para o CGRP maioritariamente nas lâminas superficiais I e II (A e B). A administração intratecal de onabot/A em animais normais não alterou o padrão normal de distribuição do CGRP (B) nem a sua intensidade (E). Em animais com inflamação da bexiga verificou-se que a distribuição do CGRP por vezes atingia lâminas mais profundas (II e IV) assim como um aumento da intensidade de expressão (E). A injeção intratecal de onabot/A em animais com inflamação da bexiga mostra que a distribuição e a intensidade de CGRP regrediu para valores semelhantes aos dos animais controlo (D e E) (** $p \leq 0,01$; análise de variância com um fator seguida do teste de comparações múltiplas Tukey). Barras de calibração representam 50 μm .



que foi mantido durante 30 dias após a administração IT de onabot/A apresentavam-se saudáveis e sem qualquer sinal de falha respiratória, o que seria de esperar se ocorresse paralisia do diafragma por difusão sistémica de toxina.

No presente trabalho, fibras nervosas contendo SNAP-25 clivada foram observadas nos feixes de fibras musculares da bexiga. Este facto requer uma hipótese alternativa à anteriormente apresentada em relação à difusão da toxina. Uma possível explicação para esse facto tem a ver com a ocorrência de transporte axonal, hipótese esta que foi anteriormente sugerida em estudos nos quais se observou que a presença de SNAP-25 clivada em áreas distantes do seu local de injeção era inibida pela aplicação de colquicina^{10,20,22-24}. No nosso estudo, corroboramos esta hipótese ao não observar SNAP-25 clivada na bexiga de animais que receberam onabot/A IT seguida de injeção de colquicina nos principais nervos da bexiga. Adicionalmente, na maioria dos estudos anteriores, o transporte axonal observado ocorria retrogradamente, ou seja, da periferia para o sistema nervoso central^{20,22,24} ou anterogradamente mas percorrendo distâncias muito curtas, como do trato óptico para as células da retina²¹. No presente trabalho, mostramos pela primeira vez que o transporte axonal de toxina é bidirecional e pode ocorrer a longas distâncias do sistema nervoso central para a periferia.

Neste estudo avaliou-se ainda o efeito da onabot/A em vias de sinalização sensitivas

envolvidas no controlo da dor, nas quais ocorre a ativação de ERKs e c-Fos. Encontra-se descrito na literatura que o aparecimento de ERKs fosforiladas é tipicamente observado na medula espinal após estimulação nóxica somática ou visceral¹¹. Da mesma forma, a presença do gene c-Fos é usualmente considerada como indicadora da ocorrência de estímulos nóxicos gerados na bexiga e conduzidos para a medula espinal, e a sua atividade relaciona-se com a ativação de ERKs²⁵. Considerando essas evidências, mostramos que a onabot/A IT diminuiu a expressão de c-Fos e p-ERK induzidas pela inflamação causada pela administração de CYP, sugerindo um efeito indireto da toxina nessas vias. De acordo com o mecanismo de ação descrito para a toxina botulínica, sabe-se que esta afeta a ancoragem de vesículas sinápticas na membrana plasmática e, assim, a disponibilidade de canais iónicos por levar à diminuição da expressão do TRPV1, um recetor envolvido em vias de controlo da dor²⁶. Assim, se a inserção do recetor na membrana plasmática estiver diminuída, poderá especular-se que, através desta via de sinalização, a toxina botulínica diminui a atividade neuronal na medula espinal.

Outros estudos demonstraram que a onabot/A afeta também a expressão e libertação de CGRP, um neuropeptídeo envolvido na modulação de estímulos nóxicos com um papel importante na sensibilização central²⁷⁻²⁹. É ainda de salientar que a libertação de CGRP por neurónios sensitivos, está geralmente aumentada em casos de

inflamação da bexiga²⁷ e que a sua distribuição na medula espinhal encontra-se descrita tanto em animais normais como inflamados com CYP³⁰. No nosso estudo, a distribuição da imunoreatividade contra a CGRP em animais controlo ou inflamados com CYP corroborou trabalhos anteriores³⁰ nos quais se determinou uma expressão intensa dos neuropeptídeos CGRP e SP nas lamíneas superficiais dos segmentos L6 e S1 de animais com inflamação da bexiga. Após administração IT de onabot/A em animais com inflamação induzida por CYP, foi observada uma diminuição dos níveis de CGRP para valores basais, o que sugere um efeito da toxina nas projeções centrais dos aferentes viscerais da bexiga. De acordo com o nosso resultado, foram previamente descritas alterações na intensidade de CGRP após administração IT de onabot/A IT num modelo animal de dor induzida por formilina⁹.

Adicionalmente, é importante considerar que a libertação de outros péptidos e neurotransmissores também é afetada pela administração de onabot/A. Assim, seria importante avaliar a expressão de SP e de glutamato, ambos envolvidos em vias de sinalização sensitivas, cuja função como mediadores no desenvolvimento da dor inflamatória e neuropática é consideravelmente importante. Logo, se para além de CGRP, a libertação de SP e de glutamato também se encontrarem diminuídas, é de esperar uma contribuição ainda mais marcada da onabot/A para o efeito analgésico final determinado. Pelo que se salienta a importância da realização de estudos adicionais futuros visando a clarificação deste tema.

No que se refere à proteína GAP43, não foram observados quaisquer efeitos ao nível da sua expressão após administração de onabot/A. A GAP43 é descrita como sendo uma proteína associada ao crescimento neuronal, cuja expressão se encontra geralmente aumentada aquando da ocorrência de dano neuronal, regeneração e/ou formação de sinapses³¹. No nosso estudo, verificou-se um aumento de expressão desta proteína nos segmentos lombosagrados da medula espinhal de ratos com inflamação da bexiga. Efeito este que se deveu, possivelmente, à tentativa de regeneração das fibras sensitivas após lesão causada pela inflamação³². Deste modo, no presente trabalho confirmamos a distribuição desta proteína em animais normais e inflamados e estudamos o efeito da onabot/A na sua expressão. Não surpreendentemente, verificamos que a toxina administrada em animais com inflamação não surtiu qualquer efeito na expressão de GAP43. Este resultado está de acordo com investigações anteriores em que mostraram que a injeção de toxina botulínica do tipo A não afetou a expressão de GAP43 no sistema nervoso periférico de animais com dor neuropática, nem a quantidade de mRNA no músculo esquelético^{33,34}. Globalmente, todos es-

tes dados sugerem que os fatores responsáveis pela ativação de GAP43 durante o processo inflamatório não são afetados pela toxina ou, de um outro ponto de vista diferente, pode ainda especular-se que esses fatores poderão depender de mecanismos distintos não relacionados com a ancoragem de vesículas sinápticas.

Assim, pode afirmar-se que os nossos resultados corroboram estudos prévios, mostrando que a toxina exerce um efeito profundo em vias de sinalização centrais e justificando o seu efeito antinociceptivo e na melhoria da função urodinâmica. Adicionalmente, uma vez que todos os efeitos obtidos estão temporalmente relacionados com a expressão de SNAP-25 clivada na medula espinhal, conclui-se que a clivagem da proteína possa ser o fator que despoleta todas as reações subjacentes.

Para descartar a ocorrência de efeitos negativos associados à colocação do cateter IT ou à administração da toxina na atividade motora somática, foi efetuado o teste de campo aberto, não se tendo observado quaisquer alterações nas velocidades de deslocação e distâncias percorridas aquando da exploração da caixa de teste. Estes dados estão de acordo com estudos de avaliação da neurotoxicidade da onabot/A quando administrada por via IT, nos quais não se verificaram alterações de *performance* dos animais submetidos ao teste de *rota rod*⁹.

Em suma, a principal descoberta do presente trabalho assenta no facto de a administração IT de onabot/A resultar num efeito antinociceptivo marcado, com um início bastante precoce e que contraria os efeitos da inflamação induzida pela CYP.

Conclusão

Verificamos que a administração de onabot/A IT possui um forte efeito antinociceptivo num modelo animal de dor e inflamação vesical. A toxina atua por clivagem direta da proteína SNAP-25 no sistema nervoso central, o que induz um efeito direto nas vias centrais de controlo da dor. A via de administração IT deve ser estudada de forma mais aprofundada devido ao seu potencial como alternativa válida no tratamento de casos de dor intratável.

Bibliografia

1. Cruz F, Herschorn S, Aliotta P, et al. Efficacy and safety of onabotulinumtoxinA in patients with urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *European urology*. 2011;60(4):742-50.
2. Santos-Silva A, da Silva CM, Cruz F. Botulinum toxin treatment for bladder dysfunction. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association*. 2013.
3. Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourology and urodynamics*. 2002;21(2):167-78.
4. Van de Merwe JP, Nordling J, Bouchelouche P, et al. Diagnostic criteria, classification, and nomenclature for painful bladder syndrome/interstitial cystitis: an ESSIC proposal. *European urology*. 2008;53(1):60-7.

5. Giannantoni A. Patient-reported outcomes in bladder pain syndrome: qui auget dolorem, auget et scientiam (as pain increases, so increases knowledge). *European urology*. 2012;61(2):280-1; discussion 2-3.
6. Pinto R, Lopes T, Frias B, et al. Trigonal injection of botulinum toxin A in patients with refractory bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *European urology*. 2010;58(3):360-5.
7. Chapple C, Sievert KD, MacDiarmid S, et al. OnabotulinumtoxinA 100 U significantly improves all idiopathic overactive bladder symptoms and quality of life in patients with overactive bladder and urinary incontinence: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *European urology*. 2013;64(2):249-56.
8. Bach-Rojecky L, Salkovic-Petrisic M, Lackovic Z. Botulinum toxin type A reduces pain supersensitivity in experimental diabetic neuropathy: bilateral effect after unilateral injection. *European journal of pharmacology*. 2010;633(1-3):10-4.
9. Lee WH, Shin TJ, Kim HJ, et al. Intrathecal administration of botulinum neurotoxin type A attenuates formalin-induced nociceptive responses in mice. *Anesthesia and analgesia*. 2011;112(1):228-35.
10. Antonucci F, Rossi C, Gianfranceschi L, Rossetto O, Caleo M. Long-distance retrograde effects of botulinum neurotoxin A. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2008;28(14):3689-96.
11. Cruz CD, Avelino A, McMahon SB, Cruz F. Increased spinal cord phosphorylation of extracellular signal-regulated kinases mediates micturition overactivity in rats with chronic bladder inflammation. *The European journal of neuroscience*. 2005;21(3):773-81.
12. Schindelin J, Arganda-Carreras I, Frise E, et al. Fiji: an open-source platform for biological-image analysis. *Nature methods*. 2012;9(7):676-82.
13. Boucher M, Meen M, Codron JP, Coudore F, Kemery JL, Eschaliier A. Cyclophosphamide-induced cystitis in freely-moving conscious rats: behavioral approach to a new model of visceral pain. *The Journal of urology*. 2000;164(1):203-8.
14. Auge C, Chene G, Dubourdeau M, et al. Relevance of the cyclophosphamide-induced cystitis model for pharmacological studies targeting inflammation and pain of the bladder. *European journal of pharmacology*. 2013;707(1-3):32-40.
15. 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.
16. Cruz CD, Neto FL, Castro-Lopes J, McMahon SB, Cruz F. Inhibition of ERK phosphorylation decreases nociceptive behaviour in monoarthritic rats. *Pain*. 2005;116(3):411-9.
17. Saitoh C, Yokoyama H, Chancellor MB, de Groat WC, Yoshimura N. Comparison of voiding function and nociceptive behavior in two rat models of cystitis induced by cyclophosphamide or acetone. *Neurourology and urodynamics*. 2010;29(3):501-5.
18. Cui M, Khanijou S, Rubino J, Aoki KR. Subcutaneous administration of botulinum toxin A reduces formalin-induced pain. *Pain*. 2004;107(1-2):125-33.
19. Coelho A, Cruz F, Cruz CD, Avelino A. Spread of onabotulinumtoxinA after bladder injection. Experimental study using the distribution of cleaved SNAP-25 as the marker of the toxin action. *European urology*. 2012;61(6):1178-84.
20. Matak I, Bach-Rojecky L, Filipovic B, Lackovic Z. Behavioral and immunohistochemical evidence for central antinociceptive activity of botulinum toxin A. *Neuroscience*. 2011;186:201-7.
21. Restani L, Antonucci F, Gianfranceschi L, Rossi C, Rossetto O, Caleo M. Evidence for anterograde transport and transcytosis of botulinum neurotoxin A (BoNT/A). *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2011;31(44):15650-9.
22. Marinelli S, Vacca V, Ricordi R, et al. The analgesic effect on neuropathic pain of retrogradely transported botulinum neurotoxin A involves Schwann cells and astrocytes. *PLoS one*. 2012;7(10):e47977.
23. Bach-Rojecky L, Lackovic Z. Central origin of the antinociceptive action of botulinum toxin type A. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*. 2009;94(2):234-8.
24. Restani L, Novelli E, Bottari D, et al. Botulinum neurotoxin A impairs neurotransmission following retrograde transsynaptic transport. *Traffic*. 2012;13(8):1083-9.
25. Cruz CD, McMahon SB, Cruz F. Spinal ERK activation contributes to the regulation of bladder function in spinal cord injured rats. *Experimental neurology*. 2006;200(1):66-73.
26. Morenilla-Palao C, Planells-Cases R, Garcia-Sanz N, Ferrer-Montiel A. Regulated exocytosis contributes to protein kinase C potentiation of vanilloid receptor activity. *The Journal of biological chemistry*. 2004;279(24):25665-72.
27. Lucioni A, Bales GT, Lotan TL, McGehee DS, Cook SP, Rapp DE. Botulinum toxin type A inhibits sensory neuropeptide release in rat bladder models of acute injury and chronic inflammation. *BJU international*. 2008;101(3):366-70.
28. Sun RQ, Tu YJ, Lawand NB, Yan JY, Lin Q, Willis WD. Calcitonin gene-related peptide receptor activation produces PKA- and PKC-dependent mechanical hyperalgesia and central sensitization. *Journal of neurophysiology*. 2004;92(5):2859-66.
29. Neugebauer V, Rumenapp P, Schaible HG. Calcitonin gene-related peptide is involved in the spinal processing of mechanosensory input from the rat's knee joint and in the generation and maintenance of hyperexcitability of dorsal horn-neurons during development of acute inflammation. *Neuroscience*. 1996;71(4):1095-109.
30. Vizzard MA. Alterations in neuropeptide expression in lumbosacral bladder pathways following chronic cystitis. *Journal of chemical neuroanatomy*. 2001;21(2):125-38.
31. Benowitz LI, Routtenberg A. GAP-43: an intrinsic determinant of neuronal development and plasticity. *Trends in neurosciences*. 1997;20(2):84-91.
32. Vizzard MA, Boyle MM. Increased expression of growth-associated protein (GAP-43) in lower urinary tract pathways following cyclophosphamide (CYP)-induced cystitis. *Brain research*. 1999;844(1-2):174-87.
33. Ma J, Shen J, Lee CA, et al. Gene expression of nAChR, SNAP-25 and GAP-43 in skeletal muscles following botulinum toxin A injection: a study in rats. *Journal of orthopaedic research : official publication of the Orthopaedic Research Society*. 2005;23(2):302-9.
34. Marinelli S, Luvisetto S, Cobianchi S, et al. Botulinum neurotoxin type A counteracts neuropathic pain and facilitates functional recovery after peripheral nerve injury in animal models. *Neuroscience*. 2010;171(1):316-28.

Dor Crónica após Acidente Vascular Cerebral

Cláudia Gemelgo¹ e Filipe Antunes²

Resumo

Introdução: A dor após um acidente vascular (AVC) é um problema prevalente, mas subestimado, que limita significativamente a qualidade de vida dos doentes vítimas de AVC. Pela sua complexidade, reconhecê-la e compreendê-la pode constituir um verdadeiro desafio para o clínico. **Métodos:** Este trabalho consiste numa revisão bibliográfica das bases de dados da PubMed e da Cochrane, em que se identificaram 68 artigos que abordavam as principais síndromes dolorosas após um AVC, assim como as estratégias diagnósticas e terapêuticas de cada uma. **Resultados:** Entre os quadros algícos mais comuns estão a patologia músculo-esquelética, a omalgia do doente hemiplégico, a dor relacionada com a espasticidade e a dor central pós-AVC (dor neuropática central e síndrome doloroso regional complexo). Por terem mecanismos fisiopatológicos, apresentação clínica e tratamento diferentes, estas síndromes devem ser interpretadas como entidades distintas. **Conclusão:** O conhecimento das síndromas dolorosas descritas é essencial para o diagnóstico, seguimento e tratamento dos doentes com sequelas dolorosas decorrentes de um AVC.

Palavras-chave: Dor. AVC. Terapêutica.

Abstract

Introduction: Pain after stroke is a very debilitating and underestimated condition, affecting patients' quality of life. Due to its complex character, the main challenge is to recognize its prevalence and its developing process so as to enable an early approach and avoid its chronification. **Methods:** A systematic review of the literature was completed using PubMed and Cochrane databases, with 68 studies identified regarding the main causes of chronic pain after stroke, diagnostic strategies, and therapeutic attitudes. **Results:** A variety of direct and indirect processes can underlie pain after stroke. Previous musculoskeletal pathology that worsens due to neurological deficits, hemiplegic shoulder pain, pain related to spastic limbs, and central pains (such as neuropathic pain and complex regional pain syndrome) are the main causes of post-stroke chronic pain. Because of physiopathological and clinical particularities, each patient has to be individually approached and treated. **Conclusion:** Pain after stroke is not insignificant. Due to its prevalence and impairment both in quality of life and the rehabilitation process, it is essential to recognize the main causes as well as the diagnostic strategies and subsequent therapeutic alternatives. (Dor. 2016;24(2):31-6)

Corresponding author: Andreia Fernandes, anpm18@gmail.com

Key words: Pain. Stroke. Therapeutics.

¹Médica interna de formação específica de medicina física e de reabilitação. Serviço de medicina física e de reabilitação do hospital de Braga. Braga, Portugal

²Médico consultor de medicina física e de reabilitação. Serviço de medicina física e de reabilitação do hospital de Braga. Braga, Portugal

Introdução

O acidente vascular cerebral (AVC) constitui, globalmente, a terceira maior causa de anos de vida perdidos (AVP) devido a mortalidade precoce^{1,63}. Estima-se que o número de AVP para o AVC tenha aumentado em cerca de 12%, entre 2000 e 2012¹, e que em Portugal o AVC corresponda à primeira causa de morte, com uma taxa de mortalidade global de 51,90/100.000 habitantes para ambos os sexos². Também a sua morbilidade tem aumentado, como resultado do progressivo incremento da esperança média de vida, da mudança marcada dos padrões alimentares e ambientais ao longo dos anos, e ainda da melhoria dos cuidados de saúde prestados à comunidade⁶². Todos estes fatores em conjunto fazem com que tenhamos hoje uma maior taxa de sobrevivência de doentes após AVC, e, conseqüentemente, um maior número de doentes com sequelas. A dor constitui uma dessas sequelas.

A dor crónica é um problema complexo que afeta o indivíduo sob o ponto de vista sensitivo, emocional, cognitivo e comportamental a longo prazo^{3,12}. O verdadeiro impacto da dor crónica é desconhecido, mas estima-se que atinja cerca de 20% da população adulta em toda a Europa^{24,25}, e ainda que a sua prevalência aumente com a idade (32% entre os 25-34 anos; 62% acima dos 75 anos)²⁴. A *World Health Organization* (WHO) reconhece já a dor crónica como um problema de saúde pública prevalente em todo o mundo, que representa uma grande fatia nos custos relacionados com a saúde^{9,24,40}.

No AVC, a sua incidência é de cerca de 30%⁴⁵. Indivíduos do sexo feminino e com idades inferiores a 65 anos parecem ser os mais suscetíveis.

As causas de dor após um AVC são complexas e variadas, e o seu diagnóstico e tratamento constituem muitas vezes um verdadeiro desafio para o clínico²². O uso de analgésicos opióides como tentativa de a tratar tem revelado essa dificuldade^{19,57}. Contudo, a terapêutica analgésica têm-se mostrado insuficiente, razão pela qual continua a ser motivo de preocupação^{38,42,57,60}.

Além de difícil de tratar, a dor após AVC diminui significativamente a qualidade de vida dos doentes, impossibilitando-os de retomar as suas atividades de vida diária e de lazer, ao mesmo tempo que dificulta e prolonga o processo de reabilitação^{24,63}.

Aprile, e colaboradores³ publicaram recentemente um estudo, onde foram incluídos 106 vítimas de AVC. Destas, cerca de 30% referiram sofrer de algum tipo de dor que relacionavam com o evento cerebral. Este estudo mostrou ainda que, em 24,5% da amostra total, o programa de reabilitação foi influenciado negativamente pela dor, levando a desistências do mesmo, com implicações funcionais importantes em termos de independência e qualidade de vida.

Pelo exposto, os autores propõem-se a fazer uma revisão sistemática da literatura relativamente aos últimos seis anos sobre as principais síndromes dolorosas que afetam os doentes após a ocorrência de um AVC, assim como as estratégias diagnósticas e terapêuticas de cada uma. Para isso, recorreram às bases de dados da PubMed e da Cochrane.

Síndromes dolorosas após AVC

A dor após um AVC pode ter várias origens, e nem sempre é fácil de interpretar. Pode apresentar-se com características nociceptivas, neuropáticas ou mistas, ser mais ou menos prolongada no tempo e mesmo estar direta ou indiretamente relacionada com evento vascular cerebral. Segundo Paolucci, e colaboradores⁴⁵, num estudo prospetivo, em geral, todas as síndromas dolorosas após AVC são mais prevalentes em fases subaguda e crónica, do que na fase aguda. A única exceção parece ser a cefaleia, cuja incidência diminui ao longo do tempo após o AVC.

A definição de dor crónica aplica-se, na literatura, quando as queixas algicas persistem para além do tempo expectável e, em termos gerais e temporais, sensivelmente após três meses^{7,10,24}. No entanto, é difícil categorizar a dor consoante a sua duração em aguda, subaguda ou crónica. Dada a sua sobreposição temporal e a coexistência de outras queixas ou défices, os autores optaram por fazer uma revisão bibliográfica tendo em conta os quadros algicos mais comuns na evolução de um AVC, sem a aplicação rigorosa de barreiras temporais.

Entre os quadros algicos mais comuns, salientam-se a patologia músculo-esquelética, a omalgia do doente hemiplégico, a dor relacionada com a espasticidade e a dor central pós-AVC (em que se inclui a dor neuropática central e o síndrome doloroso regional complexo [SDRC])³. Sublinha-se que estas síndromes têm mecanismos fisiopatológicos, apresentação clínica e tratamento diferentes, pelo que devem ser interpretados como entidades distintas.

Dor relacionada com a patologia músculo-esquelética

Apesar de o AVC poder ocorrer em qualquer faixa etária, sabe-se que o risco aumenta com a idade: 95% dos AVC acometem pessoas acima dos 45 anos, e dois terços destes têm mais de 65 anos³². Esta pode ser uma das razões pela qual a patologia músculo-esquelética, nomeadamente a lombalgia e a gonalgia, contribui, de forma significativa, para a dor nociceptiva após AVC⁴⁵. Além disso, devido aos múltiplos défices neurológicos após um AVC, os doentes têm maior risco de sofrer novas lesões, multiplicando assim as queixas. Quer isto dizer que a dor causada pela patologia músculo-esquelética

pode estar ou não diretamente relacionada com o evento cerebral, sendo que a sua incidência é aproximadamente a da população geral e o tratamento deve ser direcionado à etiologia da dor^{13,48}

A cefaleia é também uma condição dolorosa nestes doentes. Surge mais associada ao sexo feminino e aos AVC hemorrágicos. O que a distingue dos restantes quadros dolorosos pós AVC é que parece surgir mais cedo, em fase aguda, tendo tendência a desaparecer ao longo do tempo⁴⁵

Outra causa de dor que pode surgir após lesões major do sistema nervoso central (SNC) é a ossificação heterotópica neurogénica (OHN). Estima-se que ocorra em cerca de 10-20% dos doentes com lesões cerebrais fechadas, e numa percentagem maior quando há alterações espásticas concomitantes^{26,36}. O seu mecanismo fisiopatológico ainda não está bem esclarecido, mas sabe-se que envolve a deposição ectópica de tecido ósseo em locais fora do esqueleto, nomeadamente a nível das grandes articulações homolaterais, como a anca e o ombro, o que provoca dor e limitação funcional^{8,26,36}. Febre e sinais inflamatórios locais (como rubor e calor) podem também estar presentes³⁶

Trata-se de uma condição difícil de diagnosticar e de tratar. Os valores séricos da fosfatase alcalina podem aumentar duas semanas após a lesão major, e atingem o seu pico às 12 semanas³⁶, mas não há evidência de uma correlação segura. Também o doseamento de creatina quinase pode ajudar no diagnóstico, mas o seu valor carece de especificidade³⁶. Alguns exames complementares de imagem podem ser úteis no diagnóstico, no entanto, a deposição de matriz óssea é pouco evidente nas primeiras quatro semanas, pelo que a suspeição clínica deve ser elevada nesta fase^{26,36}. Só o diagnóstico e intervenção precoces podem alterar o curso da neoformação óssea²⁶

A profilaxia com bifosfonados ou anti-inflamatórios não esteroides (indometacina, diclofenac e naproxeno) tem sido apontada como arma possível²⁶. Mas o risco de neoformação óssea ressurge com a descontinuação da terapêutica com bisfosfonados³⁶ e, mesmo após a regressão imagiológica das neoformações, a dor pode persistir⁸. A razão por que tal acontece não é clara, mas supõe-se que o crescimento das ossificações heterotópicas cause um efeito de massa importante, de tal forma que comprimam vasos e nervos periféricos e provoquem hipoxia e necrose tecidual⁸. Sob este pressuposto, Choi, e colaboradores⁸ defendem a aplicação de ondas de choque extracorpóreas (OCE) como possível terapêutica para promover a neovascularização e proliferação tecidual. As espécies de óxido nítrico (ON) e o fator de crescimento vascular endotelial (VEGF) desempenham aqui um papel primordial como fatores promotores de angiogé-

nese e moduladores da cascata inflamatória subjacente⁸. No seu estudo, os autores relatam uma melhoria na neovascularização local na área da OHN, documentada por exame de ecodoppler quatro semanas após o início do tratamento com OCE.

O papel da fisioterapia na OHN também tem sido controverso²⁶ mas, de forma geral, defende-se que o doente deve manter o repouso durante a fase inflamatória aguda, após a qual deve iniciar mobilização passiva dos segmentos em causa. Abordagens mais agressivas podem resultar em trauma e incitar ossificação heterotópica traumática³⁶

Nos estádios mais avançados da doença, a excisão cirúrgica das ONH é outra opção terapêutica, desde que cumpridos critérios de indicação cirúrgica, nomeadamente tendo em conta as potenciais complicações neurovasculares daí decorrentes, de acordo com a proximidade dos feixes vasculonervosos com o foco de ossificação^{26,36}

Omalgia do hemiplégico

A omalgia do hemiplégico (OH) é um termo geral para descrever a dor referida ao ombro em doentes hemiplégicos. Vários mecanismos contribuem para o seu desenvolvimento, pelo que a sua etiopatogenia precisa ainda não está totalmente clara^{32,61,66}. Estima-se, no entanto, que afete cerca de 23% da população geral de doentes após AVC, com variação entre 5-84%, dependendo das séries^{32,45,50,61,64,66}. A incerteza da sua prevalência prende-se, talvez, com a grande dificuldade em definir os critérios clínicos da OH³²

A dor, geralmente presente também em repouso, tem tendência a exacerbar-se com os movimentos ativos e passivos. A rotação externa e abdução são os movimentos descritos como os mais dolorosos^{32,50}

A descrição dos mecanismos patogénicos da OH vai muito além do propósito desta revisão, mas de uma forma geral são três os processos básicos subjacentes: lesão de tecidos moles (inclui rutura da coifa dos rotadores do ombro, tendinopatia do bicípito braquial, bursite subacromial e subdeltoidéia, capsulite adesiva e dor miofascial); transtornos do controlo motor (mais frequentemente em lesões espásticas do que em flácidas) e alteração da atividade do sistema nervoso central e periférico (por aprisionamento de raízes nervosas, SDRC, dor neuropática e sensibilização central)^{32,50,66}

Destes, pensa-se que a fraqueza muscular condicionada pelo AVC, associada à subluxação antero-inferior da cabeça do úmero possa ser o fator desencadeante mais importante^{32,54}. No entanto, alguns estudos demonstram que nem todos os doentes com subluxação do úmero desenvolvem OH. O contrário também parece verificar-se^{32,66}

Zeilig, e colaboradores⁶⁶, num estudo comparativo entre doentes com OH após AVC e doentes que sofriam de dor neuropática central na sequência de lesão da medula espinhal, demonstraram que o perfil sensitivo do primeiro grupo partilha de características importantes com o segundo, favorecendo assim a hipótese de que a dor sentida por esses doentes terá também origem central. Noutro ensaio clínico, Soo Hoo, e colaboradores⁵⁰ defendem igualmente que a hiperexcitabilidade do SNC pode estar na origem da dor na OH.

Vários têm sido os tratamentos estudados para a OH, desde terapêutica analgésica com anti-inflamatórios locais, fisioterapia, injeção de toxina butulínica ou fenol e técnicas especiais de reabilitação^{32,66}. No entanto, os resultados nem sempre têm sido satisfatórios, de tal forma que, em um terço dos doentes com OH, a dor é refratária ao tratamento convencional^{50,61}. A integração de farmacoterapia para a dor neuropática de origem central pode por isso revelar-se útil, nomeadamente através da utilização de antidepressivos e anticonvulsivantes. As modalidades físicas direcionadas para a dor neuropática^{32,50,66} e a estimulação nervosa periférica tem também revelado resultados encorajadores, comparativamente ao tratamento usual com fisioterapia e analgésicos locais⁶¹.

Dor relacionada com a espasticidade

A espasticidade é um transtorno motor, com resposta exagerada dos reflexos osteotendinosos, dependente da velocidade de ativação dos reflexos de estiramento tónicos^{5,46}. É uma complicação frequente das lesões do primeiro neurónio motor, estimando-se que afete cerca de 35% dos hemiplégicos⁴⁷. É uma importante causa de perda de equilíbrio e incapacidade de marcha após o AVC, assim como de diminuição das amplitudes articulares (ativas e passivas) dos segmentos corporais atingidos^{16,32,46}. Os padrões de posicionamento que condiciona podem por isso estar na origem de contracturas musculares e retrações musculotendinosas e, conseqüentemente, de dor^{45,47}. Barnes⁵ realizou um inquérito online em que foram abordados 281 doentes que sofriam de alterações espáticas pelas mais variadas causas, e reportou que 72% destes sentiam a qualidade de vida diretamente condicionada pela espasticidade; 44% da amostra referia perda de independência e 44% apresentava sintomas depressivos conseqüentes. Apenas 3% dos doentes negava qualquer impacto da espasticidade na vida diária.

A primeira medida na abordagem da espasticidade é por isso a prevenção, através da mobilização precoce dos segmentos atingidos¹⁷. No entanto, a fisioterapia por si só nem sempre é suficiente⁵, pelo que outras formas de tratamento têm sido descritas na literatura.

O baclofeno é o fármaco mais usado, apesar de também ele ser insuficiente muitas vezes⁶. A toxina butulínica por outro lado, integra já as recomendações internacionais de tratamento da espasticidade após AVC, com evidência nível A^{46,47}. Rychlik⁴⁷, num estudo sobre custo-efetividade das terapêuticas antiespasticidade revelou ainda que a administração de toxina butulínica é superior comparativamente à terapêutica convencional com baclofeno e fisioterapia combinadas.

Também a estimulação elétrica nervosa transcutânea (TENS) tem ganho adeptos nos últimos tempos, apesar de não haver ainda consenso quanto à intensidade da corrente, ao número de sessões e à duração de tratamento⁴⁶. A aplicação de TENS, sobretudo aliado a cinesiterapia, tem-se mostrado tão ou mais eficaz que o tratamento farmacológico na redução da espasticidade⁴⁶ (e conseqüentemente na dor por ela causada). Não parece haver reações adversas significativas descritas na literatura para as frequências e intensidades de corrente estudadas¹⁷, no entanto, deve-se ter alguma precaução no tratamento de doentes afásicos ou com alterações cognitivas e sensitivas, pela dificuldade em reportarem as alterações de sensibilidade que experimentam aquando do tratamento com TENS.

Outras técnicas, ainda que menos estudadas, também têm sido utilizadas no tratamento da espasticidade, incluindo modalidades cirúrgicas, mas a sua escolha depende de múltiplos fatores¹⁷.

Dor central

A dor neuropática central é definida pela *International Association for the Study of Pain* (IASP) como a dor que surge diretamente na sequência de lesão ou doença que afeta o SNC⁶⁵.

O trato espinho-talâmico constitui a via ascendente principal de transmissão de dor, pelo que uma lesão, a qualquer nível desta via, está habitualmente na origem da dor neuropática⁶⁵. Por esta razão, esta síndrome é mais prevalente nos AVC posteriores, talâmicos, sendo até muitas vezes apelidada de «dor talâmica»^{51,66}.

O diagnóstico é clínico. É geralmente descrita como dor intensa, que condiciona significativamente a qualidade de vida do doente e interfere com o descanso. Pode ser sentida das mais variadas formas e com diferentes descritivos^{65,66}, manifestando-se muitas vezes sob a forma de alodínia ou disestesia^{65,66}. Estima-se que a sua prevalência global ronde os 2,7% nos doentes após AVC³³. É uma dor difícil de compreender, logo, difícil de tratar^{31,57}. Inúmeros estudos e *guidelines* têm surgido como tentativa de ultrapassar esta dificuldade^{4,14,15,18,41,42,60} mas sempre com resultados ou orientações parciais.

Os analgésicos convencionais, como o paracetamol e anti-inflamatórios não esteroides (AINE) são usados frequentemente, mas, além de poderem induzir o risco de sofrer de novo um AVC¹⁴, são pouco eficazes^{13,29,38}. Já os fármacos opióides, a longo prazo, não têm benefício quando comparados com os fármacos não opióides^{4,14,15,21}, pelo que a sua prescrição deve ser criteriosa. O tramadol parece ser o mais seguro do grupo e, por isso, pode por vezes ser uma segunda linha nestes doentes^{4,15}. Alguns antidepressivos^{11,20}, por outro lado, têm sido sugeridos como terapêutica de primeira linha no caso da dor neuropática central, sob a vantagem de terem doses analgésicas inferiores às necessárias para o efeito antidepressivo. A amitriptilina e a fluoxetina, por vezes chamados de «analgésicos não convencionais»⁵⁷, parecem ser as opções mais eficazes deste grupo de fármacos^{18,37,38,41,42}. Também anticonvulsivantes como a pregabalina, a gabapentina e a carbamazepina têm sido recomendados como primeira ou segunda linha neste tipo de dor^{4,18,38,39,41,42,58,59}.

Recentemente, estudos com estimulação transcraniana repetitiva de alta frequência do córtex motor têm mostrado bons resultados na dor refratária ao tratamento farmacológico, apesar de não haver consenso nem sobre o número e duração das sessões necessárias, nem quanto ao local exato da estimulação, de maneira a induzir um resultado duradouro^{30,33,34,44,65}.

Outros tipos de dor

A dor neuropática pode ainda manifestar-se sob a forma de SDRC. A sua incidência não é bem conhecida, mas estima-se que afete cerca de 5-26/100.000 pessoas/ano^{35,43,49}. A imobilidade parece ser o seu principal mecanismo desencadeante^{27,28,49}. Desconhece-se ainda a sua fisiopatologia exata^{28,43,56}, mas pensa-se que a disfunção autonómica integre o processo, uma vez que há também sinais e sintomas sudomotores associados, tais como edema e alterações da coloração da pele da área afetada^{27,56}. No entanto, a dor, geralmente sentida nas extremidades⁴³, domina a clínica em cerca de 90% dos casos²³. Ainda que alguns exames de imagem possam ajudar no diagnóstico, como a radiografia e a cintigrafia de três fases, as alterações não são específicas no primeiro caso, nem sensíveis, no segundo. O seu diagnóstico é portanto clínico, e baseado em critérios consensuais já bem descritos^{27,28}, conhecidos por «Critérios de Budapeste»⁴³. Estes pressupõem a existência de uma dor intensa, prolongada no tempo, desproporcional ao evento nos segmentos corporais afetados, associada a edema, sintomas vasomotores ou sudação da zona envolvida, e inexistência de outra causa para o quadro doloroso.

A abordagem farmacológica da dor na SDRC é similar à da dor neuropática em geral, e tem resultados semelhantes. O uso de AINE e inibi-

dores da Cox²⁴³, pode fazer sentido numa fase inicial, mas requer particular precaução neste grupo de doentes por aumentarem o risco de AVC¹⁴. Os anticonvulsivantes e antidepressivos são os fármacos mais usados⁴³. A terapêutica com bifosfonados ou calcitonina no tratamento da dor na SDRC não tem mostrado benefícios significativos⁴³.

Várias outras modalidades terapêuticas têm sido também estudadas^{27,43,49}. De entre elas, salientam-se as técnicas de fisioterapia (tais como exercícios de relaxamento, massagens, drenagem linfática manual e exercício), e de terapia ocupacional, que constituem a base do tratamento da reabilitação^{27,43,49}. Contudo, a evidência parece mostrar que estas técnicas apenas têm benefício a curto prazo no alívio da dor⁴⁹. A terapia com caixas de espelhos^{49,55}, programas de treino de imagem motora⁴⁹, bloqueios nervosos simpáticos^{43,53}, eletroacupuntura^{43,49} e TENS⁴³ são também opções que têm revelado alguma eficácia na prática clínica, ainda que o nível de evidência se tenha mostrado baixo em vários estudos^{43,49,52,55}.

Conclusão

A dor é um fator muito limitante da qualidade de vida dos doentes após AVC, bem como do processo de reabilitação. A sua abordagem exige de qualquer clínico a capacidade de interpretar nas suas dimensões biológica, psicológica, social e cultural.

As síndromes dolorosas decorrentes do AVC apresentam-se como entidades complexas e de difícil abordagem clínica. Para cada uma delas, há estratégias diagnósticas e terapêuticas distintas, pelo que o seu conhecimento é essencial para o diagnóstico, seguimento e tratamento de qualquer doente com sequelas dolorosas decorrentes de um AVC.

Bibliografia:

1. World Health Statistics. 2014.
2. www.worldlifeexpectancy.com/world-health-rankings (3 agosto 2016).
3. Aprile I, Briani C, Pazzaglia C, et al. Pain in stroke patients: characteristics and impact on rehabilitation treatment. A multicenter cross-sectional study; Eur. J. Phys. Rehabil. Med. 2015;51:725-36.
4. Attal N, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. European Journal of Neurology. 2010;17(9):1113-e88.
5. Barnes M, et al. An international survey of patients living with Spasticity, Disability and Rehabilitation. July 2016.
6. Boster Aaron L, et al. Best Practices for Intrathecal Baclofen Therapy: Screening Test, Neuromodulation Journal. March 2, 2016.
7. Catley MJ, et al. Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation (TENS) for chronic pain – an overview of Cochrane reviews (Protocol), Cochrane Database of Systematic Reviews. 2015, Issue 9.
8. Choi Min Y, et al. Extracorporeal Shock Wave Therapy for Painful chronic Neurogenic Heterotopic Ossification After Traumatic Brain Injury: a case report; Ann Rehabil Med. 2015;39 (2):318-22.
9. Corbetta D, et al. Constraint-induced movement therapy for upper extremities in people with stroke (Review), Cochrane Database of Systematic Reviews. 2015, Issue 10.
10. Dennery D, et al. Trigger point manual therapy for the treatment of chronic non-cancer pain in adults (Protocol), Cochrane Database of Systematic Reviews. 2015, Issue 6.
11. Derry S, et al. Milnacipran for neuropathic pain in adults (Review), Cochrane Database of Systematic Reviews. 2015, Issue 7.

12. Derry S, et al. Topical lidocaine for neuropathic pain in adults (Review), Cochrane Database of Systematic Reviews. 2014, Issue 7.
13. Derry S, et al. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults (Review), Cochrane Database of Systematic Reviews. 2016, Issue 4.
14. Dowell D, et al. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain — United States, 2016, Recommendations and Reports. March 18, 2016;65(1);1-49.
15. Dworkin RH, et al. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. *Mayo Clinic Proceedings*. 2010;85(3 Suppl):S3-14.
16. Falso M, et al. Functional Influence of botulinum neurotoxic type A treatment (Xeomin™) of multifocal upper and lower limb spasticity on chronic hemiparetic gait; *Neurology International*. 2012;4:e8.
17. Fernández-Tenorio E, et al. Estimulación eléctrica nerviosa transcutánea como tratamiento de la espasticidad: una revisión sistemática, *NRL-950*. Junio de 2016;(2):162-73.
18. Finnerup NB, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis, *Lancet Neurol*. 2015;14:162-73.
19. Frank RE, et al. Opioid Medication Practices Observed in Chronic Pain Patients Preserving for All-Causes to Emergency departments: Prevalence and Impact on Health care Outcomes; *JMCP*. October 2015;21:10.
20. Gallagher HC, et al. Venlafaxine for neuropathic pain in adults (Review), Cochrane Database of Systematic Reviews. 2015, Issue 8.
21. Gaskell H. Oxycodone for neuropathic pain and fibromyalgia in adults (Review), Cochrane Database of Systematic Reviews. 2014, Issue 6.
22. Gaspar AT, Antunes F. Dor crónica após acidente vascular cerebral; *Sinapse*. Outubro 2010;2(10):38-44.
23. Gaspar AT, Antunes F. Síndrome Dolorosa Regional Complexo Tipo I, *Ata Med. Port*. 2011;24:1031-40.
24. Geneen L, et al. Physical activity and exercise for chronic pain in adults: an overview of Cochrane reviews (Protocol); Cochrane Database of Systematic Reviews. 2014, Issue 8.
25. Gibson W, et al. Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation (TENS) for neuropathic pain in adults (Protocol), Cochrane Database of Systematic Reviews. 2015, Issue 11.
26. Gil JA, et al. Heterotopic Ossification in Neurorehabilitation, *R. I. Med.J.* (2013). 2015 Dec 1;98(12):32-4.
27. Goebel A, et al. Complex regional pain syndrome in adults; *Rheumatology*. 2010;50, Issue 10:1739-50.
28. Harden RN, et al. Validation of proposed diagnostic criteria (the "Budapest Criteria") for Complex Regional Pain Syndrome, *Pain*. 2010 Aug;150(2):268-74.view
29. Hearn L. Imipramine for neuropathic pain in adults (Review), Cochrane Database of Systematic Reviews. 2014, Issue 5.
30. Isagulyan ED, et al. Results of Motor Cortex Stimulation in the Treatment of Chronic Pain Syndrome, *Problems of Neurosurgery Named After N.N. Burdenko* 6. 2015.
31. Ju ZY, et al. Acupuncture for neuropathic pain in adults (Protocol), Cochrane Database of Systematic Reviews. 2016, Issue 1.
32. Kalichman L, et al. Underlying pathology and associated factors of Hemiplegic Shoulder Pain, *Am. J. Phys. Med. Rehabil*. September 2011;90:9.
33. Klein MM, et al. Transcranial magnetic stimulation of the brain: guidelines for pain treatment research; *Pain*. September 2015;156:9.
34. Machado AG, et al. Cerebral Stimulation for the affective component of neuropathic pain, *Neuromodulation*. 2013 November;16(6):514-8.
35. Marinus J, et al. Clinical features and pathophysiology of complex regional pain syndrome; *The Lancet Neurology*. July 2011;10(7):637-48.
36. Mavrogenis AF, et al. Heterotopic Ossification Revisited, *Orthopedics*. March 2011;34, Issue 3:177.
37. Moore RA, et al. Amitriptyline for neuropathic pain in adults (Review), Cochrane Database of Systematic Reviews. 2015, Issue 7.
38. Moore RA, et al. Antidepressant drugs for neuropathic pain – an overview of Cochrane reviews (Protocol); Cochrane Database of Systematic Reviews. 2015, Issue 4.
39. Moore RA, et al. Gabapentin for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults (Review), Cochrane Database of Systematic Reviews. 2014, Issue 4.
40. Moore RA, et al. The costs and consequences of adequately managed chronic non-cancer pain and chronic neuropathic pain; *Pain Practice*. 2013 Mar 6.
41. Moulin D, et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain: revised consensus statement from the Canadian Pain Society; *Pain Research and Management*. 2014;19(6):328-35.
42. NICE clinical guideline 173. Neuropathic pain - pharmacological management. www.nice.org.uk/guidance/CG173 (accessed 4 December 2013). 2013:1-138.
43. O'Connell NE, et al. Interventions for treating pain and disability in adults with complex regional pain syndrome - an overview of systematic reviews (Review), Cochrane Database of Systematic Reviews. 2013, Issue 4.
44. O'Connell NE, et al. Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain (Review), Cochrane Database of Systematic Reviews. 2014, Issue 4.
45. Paolucci S MD, et al. Prevalence and Time Course of Post-stroke Pain: a Multicenter Prospective Hospital-Based study; *Pain Medicine*. 2015;0:1-7.
46. Park J, et al. The effect of exercise with TENS on spasticity, balance, and gait in patients with chronic stroke: a randomized controlled trial; *Med. Sci Monit*. 2014;20:1890-6.
47. Rychlik R, et al. Quality of life and costs of spasticity treatment in German stroke patients, *Health Econ Rev*. 2015;6:27.
48. Santos J. Tapentadol for chronic musculoskeletal pain in adults (Review), Cochrane Database of Systematic Reviews. 2015, Issue 5.
49. Smart KM, et al. Physiotherapy for pain and disability in adults with complex regional pain syndrome (CRPS) types I and II (Review); Cochrane Database of Systematic Reviews. 2016, Issue 2.
50. Soo Hoo J, et al. Central Hypersensitivity in Chronic Hemiplegic Shoulder Pain; *Am. J. Phys. Med. Rehabil*. 2013 January;92(1):1-13.
51. Spinoti GF, et al. Caloric Vestibular Stimulation Reduces Pain and Somatoparaphrenia in a Severe Chronic Central Post-Stroke Pain Patients: a case study. March 30, 2016.
52. Stanton TR, et al. Local anaesthetic sympathetic blockade for complex regional pain syndrome (Review), Cochrane Database of Systematic Reviews. 2013, Issue 8.
53. Straube S, et al. Cervico-thoracic or lumbar sympathectomy for neuropathic pain and complex regional pain syndrome; *ReCochrane Database of Systematic Reviews*. 2013, Issue 9.
54. Suethaporapornkul S, et al. Post stroke shoulder subluxation and shoulder pain: A cohort multicenter study; *J Med Assoc Thai*. 2008; 91:1885-92.
55. Thieme H. Mirror therapy for improving motor function after stroke (Review), *The Cochrane Library*. 2012, Issue 3.
56. Von Henn. Neuropathic pain in general population: a systematic review of epidemiological studies; *Pain*. 2014;155(4):654-62.
57. Wang K, et al. Differences in neural-immune gene expression response in rat spinal dorsal horn correlates with variations in electroacupuncture analgesia; *PLoS One*. 2012;7(8):e42331.
58. Wiffen PJ, et al. Morphine for neuropathic pain in adults (Protocol), Cochrane Database of Systematic Reviews. 2015, Issue 4.
59. Wiffen PJ, et al. Lamotrigine for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults (Review), Cochrane Database of Systematic Reviews. 2013, Issue 12.
60. Wiffen PJ, et al. Levetiracetam for neuropathic pain in adults (Review), Cochrane Database of Systematic Reviews. 2014, Issue 7.
61. Wilkinson P, et al. Guidelines for Pain Management Programmes for Adults, *The British Pain Society*. 2013.
62. Wilson RD, et al. Peripheral nerve stimulation compared with usual care for pain relief of hemiplegic shoulder pain: a randomized controlled trial; *Am J Phys Med Rehabil*. 2014;93(1):17-28.
63. Winter T, Wissel J. Treatment of spasticity after stroke (in German). *Neurol. Rehabil*. 2013;19:285-309.
64. Yi I.T, et al. Participation in Leisure Activity and Exercise of Chronic Stroke Survivors Using Community-Based Rehabilitation Services in Seongnam City; *Ann Rehabil. Med*. 2015;39 (2):234-42.
65. Yu DT, et al. Electrical stimulation for treating chronic poststroke shoulder pain using a fully implanted microstimulator with internal battery; *American Journal of Physical and Rehabilitation*. 2010;89(5):423-8.
66. Yu J, et al. High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation therapy for chronic neuropathic pain: a meta-analysis; *Pain Physician*. 2015;18:E1029-46.
67. Zeilig G, et al. Does Hemiplegic Shoulder Pain share clinical and sensory characteristics with central neuropathic pain? – A comparative study; *Eur. J. Phys. Rehabil. Med*. 2016 January 13.
68. Zheng Z, et al. Acupuncture analgesia for temporal summation of experimental pain: a randomized controlled study; *European Journal of Pain*. 2010;14(7):725-31.

A Vulnerabilidade à Dor: da Subjetividade à Evidência

José Manuel Borges

Resumo

Neste artigo, a vulnerabilidade à dor é considerada numa perspectiva integrativa entre a fenomenologia da experiência dolorosa e o empirismo contextual baseado nas evidências científicas pioneiras da (neuro)psicologia sobre esta temática. Iniciativas preventivas da vulnerabilidade à dor são também consideradas.

Palavras-chave: Dor. Psicologia. Vulnerabilidade.

Abstract

In this paper, the vulnerability to pain is considered in an integrative perspective of the phenomenology of painful experience and the contextual empiricism based in the pioneering scientific evidence of (neuro)psychology on this subject. Vulnerability to pain preventive initiatives are also considered. (Dor. 2016;24(2):37-9)

Corresponding author: José Manuel Borges, josesardinhaborges@hotmail.com

Key words: Pain. Psychology. Vulnerability.

Introdução

Inicia-se esta reflexão sobre a natureza da vulnerabilidade à dor, citando Sá, et al.¹: «Nenhum quadro é exclusivamente somático, nenhum é unicamente psíquico. Cada quadro clínico - qualquer que ele seja - será, ou predominantemente biológico, ou predominantemente psíquico, exigindo uma compreensão colegial das queixas, da doença e dos recursos de saúde mobilizáveis. E se a exuberância e a natureza inequívoca de muitos quadros médicos “engole” os componentes psíquicos que com eles interagem (fazendo-os parecer irrelevantes ou pouco preponderantes na precipitação ou na manutenção da doença), já a interação de fatores psicológicos na clínica médica tem-se mantido “misteriosa”, mais ainda, porque o modo como eles se expressam na promoção da saúde perde relevância diante da forma insidiosa como contribuem para a doença. Por maioria de razão, um quadro onde, numa constelação de queixas, se destaca a dor

(uma queixa na interface dos sinais e dos sintomas clínicos) leva a que a dor (física) e o sofrimento (psíquico) se matizem, parecendo que o sofrimento seja uma consequência da dor e nunca o seu mais destacado predisponente.» Sendo assim, até que ponto o psiquismo que sofre, também promove, predispõe ou vulnerabiliza o corpo para desenvolver a dor? Para responder a tal pergunta, urge analisar a citada interação de fatores psicológicos que, não obstante a incessante investigação científica noutras áreas, se mantem insondada e obstinadamente «misteriosa».

Algumas considerações da psicossomática de base teórica psicanalítica, não lhes retirando o mérito pioneiro, carentes que são de evidências, arriscam recorrentemente conclusões avulsas, potencialmente culpabilizadoras do doente.

Por outro lado, seguindo uma tendência recente, embora ainda marginal, alguns estudos empíricos tentam preencher o fosso que persiste entre o biológico e o psicossocial².

Serviço de saúde da região autónoma da Madeira, E.P.E.
Psicólogo clínico
E-mail: josesardinhaborges@hotmail.com

Este artigo resulta de um trabalho, com o mesmo nome, apresentado numa mesa redonda do encontro científico comemorativo dos XXV anos da unidade de terapêutica da dor do SESARAM, E.P.E.

Estabelecendo pontes entre a subjetividade psíquica e a objetividade orgânica da dor

O processamento sensorial apresenta-se como uma medida neuropsicológica de eleição no preenchimento desta lacuna, especialmente no que concerne ao estudo do fenómeno da dor e suas implicações nos estados mentais e comportamentos. Não obstante a investigação sobre esta variável manter-se escassa, tem captado a atenção dos investigadores desde finais do século passado, especialmente os que se debruçam sobre as teorias psicológicas. Nesse sentido, as análises fatoriais implementadas têm permitido revelar a participação dos constructos afetos à componente sensorial na autorregulação, personalidade, temperamento e resposta comportamental^{3,7,8,15,16}. Em última análise, as pessoas têm diferentes limiares de sensibilidade, emoção e resposta condutal, e estas diferenças de nível refletem-se na sua organização de vida⁴.

As metodologias de registo de dados psicofisiológicos têm permitido acumular dados científicos acerca do processamento informativo de eventos sensoriais, por parte do sistema nervoso humano. Nesta linha investigativa, relativamente à medição fisiológica da condutância da pele em resposta a sinais auditivos, os sujeitos com padrões de processamento sensorial diferentes apresentam modos de responsividade (amplitude da resposta ao primeiro estímulo sonoro) e habituação (número de estímulos sonoros apresentados até duas não respostas consecutivas) bastante distintos face à estimulação sensorial⁶. Desta feita, confirmou-se que sujeitos com limiares neurológicos baixos (sensorialmente sensíveis), como sensíveis sensorialmente e evitadores de sensações, apresentam maior responsividade que indivíduos com limiares neurológicos mais elevados (sensorialmente embotados), como os buscadores de sensações. Um número crescente de estudos aponta que limiares neurológicos baixos, maior responsividade sensorial, hipersensibilidade e tendência ao evitamento de sensações são características neuropsicológicas que surgem associadas de forma significativa entre si, e com dificuldades acrescidas na autorregulação emocional, maior tendência à sensibilidade neurótica, ansiedade e depressão, e uso de tranquilizantes e analgésicos^{5,9,10,11,12}. É precisamente esta sustentação, de que a componente sensorial está associada interativamente com os processos de autorregulação do sistema nervoso central em diversos âmbitos, que constitui um campo investigativo favorável à análise pragmática dos mecanismos psicológicos da vulnerabilidade à dor.

A dor (re)ssentida

Segundo os atuais modelos cognitivo-comportamentais baseados na evidência sobre o risco e manutenção da dor crónica, memórias

ansiogénicas podem conduzir a contrações musculares dolorosas, sendo que estas últimas provavelmente também solicitam a evocação cognitiva de eventos catastróficos, num processo de retroalimentação psicofisiológico. Por outro lado, fatores individuais como: sensibilidade ansiosa aumentada; atenção seletiva à ameaça; sentimento de desamparo e sobreativação do sistema nervoso autónomo podem predispor os sujeitos à ocorrência concomitantemente de sintomas crónicos de ansiedade e dor. Estes modelos também sustentam que a exposição precoce de pessoas mais sensíveis a ambientes sociais tóxicos, que implicam a associação de estímulos traumáticos e dolorosos, as vulnerabiliza a sofrer, simultaneamente de ansiedade traumática e dor crónica⁶.

Neste enquadramento, não é difícil hipotetizar que indivíduos com baixo limiar neurológico, isto é, hipersensíveis ou sensorialmente evitantes, estejam mais predispostos à sensibilidade neurótica (e daí, a desenvolver sintomatologia ansiosa), e que, portanto, na presença de eventos traumáticos, apresentem vulnerabilidade aumentada à ativação psicofisiológica e à vivência de experiências dolorosas descontroladas. Com efeito, nestes casos, as emoções são geralmente apresentadas de forma tão massiva que se torna impeditiva a sua descodificação e regulação. Assim, as emoções negativas podem ser processadas como fenómenos indiferenciados de sofrimento físico e mental. É possível que a dor reflita então, simultaneamente, o sofrimento físico associado à emoção carenciada de mentalização e a sensação de miséria mental.

A um nível clinicamente significativo, esta fenomenologia dramática é descrita como a «dor de alma» associada a estruturas de funcionamento típicas das perturbações estado-limite da personalidade. Em casos extremos, não é raro estes pacientes esgotarem as suas redes informais e formais de suporte. Usualmente assoberbados por instabilidade emocional pronunciada, e uma vez que esta se faz geralmente acompanhar por instabilidade relacional e cognitiva, trata-se frequentemente de sujeitos desconcentrados, confusos e de contacto difícil com o próximo^{14,1}. Consequentemente, os serviços de saúde e os profissionais são copiosamente solicitados para atender a afeções difusas, impossíveis de observar e diagnosticar, e terapêuticamente indebeláveis. Nestas interações de expressão reprimida, primária e inapropriada de agressividade de quem é cuidado face a quem cuida, o doente projeta o seu mal-estar no profissional de saúde, fazendo-o provar da sensação de incompetência, desânimo e desespero que o próprio sente. Não havendo firmemente instituído um discurso validante face a estes eventos, segue-se, naturalmente, o esgotamento do profissional de saúde e a inatenção face aos problemas clínicos do doente. Não obstante,

prevenir esta cascata de consequências é possível.

Considerações finais

A profilaxia e a remediação da vulnerabilidade neuropsicológica à dor é eficazmente concretizável através de múltiplas iniciativas, desde que cuidando que as mesmas sejam biopsicossocialmente abrangentes e consistentes ao longo do ciclo de vida humano. A promoção do alfabetismo emocional nos currículos acadêmicos desde o pré-escolar, especialmente na área disciplinar da educação física e desporto; as psicoterapias cognitivo-comportamentais de terceira geração, como a terapia baseada na atenção plena, a terapia da aceitação e do compromisso e a terapia comportamental dialética, para além de serem intervenções psicológicas clinicamente validadas, contemplam o fenómeno da dor como gerenciável e perfeitamente compatível com a vida, contrariando assim a associação com o sofrimento e a miséria, disseminada pelas concepções culturais e religiosas vigentes no ocidente. A prevenção dos acontecimentos adversos na infância¹³, através de todas as iniciativas efetivas que se enquadram na defesa dos direitos das crianças, na medida em que obsta a ocorrência de experiências traumáticas dolorosas precoces e promove a integridade cerebral nas populações, constitui um investimento político e social com potencial comprovado de retorno em desenvolvimento civilizacional, económico e de indicadores de saúde. Finalmente, o método psicoprofilático de preparação para o parto constitui, presentemente, uma aposta ganha na psicoeducação da dor, com efeitos multiplicativos, uma vez que é esperado que mães emocionalmente preparadas para lidar com a dor estejam também mais capacitadas para educar a descendência no mesmo sentido.

Bibliografia

1. Sá E, Veiga C, Matela S, Morais R, Silva R, Seixas AR, Gonçalves S. (2005). A dor e o sofrimento: Algumas reflexões a propósito da compreensão psicológica da fibromialgia. *Revista Portuguesa de Psicossomática*. 2005;7(1-2):101-13.
2. Stols D, Van Heerden R, Van Jaarsveld A, Nel R. Substance abusers' anger behaviour and sensory processing patterns: An occupational therapy investigation. *South African Journal of Occupational Therapy*. 2013;43:25-34.
3. Bagnato SJ, Neisworth JT. Collaboration and teamwork in assessment for early intervention. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*. 1999;8(2):347-63.
4. Baranek GT. Autism during infancy: A retrospective video analysis of sensory-motor and social behaviors at 9–12 months of age. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 1999;29:213-24.
5. Borges JM, García Del Castillo JA, Marzo RC, Lopez-Sanchez C. (no prelo). Relações entre processamento sensorial, resiliência, atitudes e consumo de drogas em adultos portugueses. *Paideia*.
6. Asmundson GJG. The emotional and physical pains of trauma: Contemporary and innovative approaches for treating co-occurring PTSD and chronic pain. *Depression & Anxiety*. 2014;31: 717-20.
7. Brown C, Cromwell RL, Filion D, Dunn W, Tollefson N. Sensory processing in schizophrenia: missing and avoiding information. *Schizophrenia Research*. 2002;55(1):187-95.
8. Costa PT, McCrae RR. (1987). Personality assessment in psychosomatic medicine: Value of a trait taxonomy. *Advances in Psychosomatic Medicine*. 1987;17:71-82.
9. Engel-Yeger B. Sensory processing disorders among substance dependents. *Cadernos de Terapia Ocupacional da UFSCar*. 2014; 22:111-8.
10. Engel-Yeger B, Dunn W. The relationship between sensory processing patterns and pain catastrophizing level in healthy adults. *American Journal of Occupational Therapy*. 2011a;65(1):44.
11. Engel-Yeger B, Dunn W. The relationship between sensory processing difficulties and anxiety level of healthy adults. *British Journal of Occupational Therapy*. 2011b;74(5):210-16.
12. Kinnealey M, Fuiiek M. The relationship between sensory defensiveness, anxiety, depression and perception of pain in adults. *Occupational Therapy Internacional*. 1999;6(3):195-206.
13. Anda RF, Felitti VJ, Bremner JD, et al. The enduring effects of abuse and related adverse experiences in childhood: A convergence of evidence from neurobiology and epidemiology. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 2006;256(3):174-86.
14. Linehan MM. *DBT Skills Training Manual* (2nd ed.). New York, NY: Guilford Press. 2015.
15. Rothbart MK, Jones LB. Temperament: Developmental perspectives. In R. Gallimore, L. Bernheimer, & T. Weisner (Eds.), *Developmental perspectives on children with high-incidence disabilities. The LEA series on special education and disability*. Mahwah, NJ: Erlbaum. 1999:33-53.
16. Zuckerman M. *Behavioral expressions and biosocial bases of sensation seeking*. New York: Cambridge University Press. 1994.

Mau Uso e Dependência de Benzodiazepinas

L. Santos¹, H. Conceição² e C. Gonçalves³

Resumo

As benzodiazepinas são fármacos psicotrópicos vastamente prescritos por todo o mundo, sendo Portugal um dos países europeus com maiores níveis da sua prescrição. Estes valores elevados podem traduzir a extrapolação das indicações terapêuticas das benzodiazepinas, assim como dos períodos de tratamento recomendados. No entanto, esta classe farmacológica não é isenta de riscos, podendo ter como efeitos secundários as cefaleias, confusão, ataxia, disartria, visão turva, distúrbios gastrointestinais, icterícia e excitação paradoxal. O seu consumo regular a longo prazo pode conduzir a alterações na função cognitiva, memória e na arquitetura do sono, como também a tolerância e a dependência. A elevada prescrição destes fármacos é um importante problema de saúde pública que deve ser alvo de uma intervenção mais direcionada.

Palavras-chave: Benzodiazepinas. Dependência. Mau uso. Prescrição. Tolerância.

Abstract

Benzodiazepines are psychotropic drugs widely prescribed throughout the world and Portugal is one of the European countries with higher levels of its prescription. These high levels may reflect the extrapolation of the therapeutic indications of the benzodiazepines as well as the recommended treatment periods. However, this drug class is not without risk and may have side effects like headache, confusion, ataxia, dysarthria, blurred vision, gastrointestinal disorders, jaundice, and paradoxical excitation. Their long-term regular intake can lead to changes in cognitive function, memory, and sleep architecture as well as tolerance and addiction. High prescription of these drugs is a major public health problem and they should only be used in more targeted interventions (Dor. 2016;24(2):40-2)

Corresponding author: L. Santos, liciniopsantos@yahoo.com.br

Key words: Addiction. Benzodiazepine. Misuse. Prescription. Tolerance.

As benzodiazepinas são fármacos psicotrópicos vastamente prescritos por todo o mundo. Foram introduzidas na prática clínica como agentes ansiolíticos na década de 60.

Portugal apresenta dos maiores níveis de utilização de benzodiazepinas a nível europeu, facto realçado no relatório da organização internacional de controlo de estupefacientes. De acordo com o instituto nacional da farmácia e do medicamento (INFARMED), entre 2000 e 2012

ocorreu um aumento do consumo de psicofármacos em Portugal, sendo que os ansiolíticos, sedativos e hipnóticos continuam a ser o subgrupo de maior utilização¹.

Estes valores elevados podem traduzir a extrapolação das indicações terapêuticas das benzodiazepinas, assim como dos períodos de tratamento recomendados. Este é um importante problema de saúde pública que deve ser alvo de uma intervenção mais direcionada.

As benzodiazepinas são fármacos que reduzem a ansiedade patológica, a agitação e a tensão, e são hipnóticos efetivos, pelo menos a curto prazo. Deste modo, são fármacos indicados no tratamento de fobia social, fobia simples, ansiedade situacional, perturbação de ansiedade generalizada, *stress* pós-traumático, quadros de depressão com ansiedade, insónia, quadros de abstinência alcoólica, de catatonia e acatisia induzida por neurolépticos.

¹Médico especialista em psiquiatria no hospital dos Marmeleiros, SESARAM, Madeira

²Médica interna de medicina geral e familiar na região autónoma da Madeira

³Médica interna de medicina geral e familiar na região autónoma da Madeira

E-mail: liciniopsantos@yahoo.com.br

São moduladores alostéricos positivos para recetores GABA-A, potenciando a sua ação inibidora. Caracteristicamente, dividem-se em ansiolíticas (semivida longa) e em hipnóticas (semivida curta), de acordo com a sua principal ação. O alprazolam e oxazepam, midazolam são exemplos de benzodiazepinas com semivida curta enquanto o diazepam, clonazepam, clordiazepóxido são de semivida longa. O bromazepam e o lorazepam têm semivida intermédia².

O início de ação das benzodiazepinas após administração é, por regra, tanto mais rápido quanto maior for a sua lipossolubilidade, pela distribuição rápida ao sistema nervoso central. Entre os mais lipossolúveis, como o midazolam, o quazepam, o flurazepam e o diazepam, e os menos lipossolúveis, como o bromazepam e o lormetazepam, existem diferenças de cerca de cinco vezes. O lorazepam e o oxazepam ocupam uma posição intermédia.

Dores de cabeça, confusão, ataxia, disartria, visão turva, distúrbios gastrointestinais, icterícia e excitação paradoxal são todos efeitos secundários possíveis das benzodiazepinas³.

Nos idosos, um aumento de pelo menos 50% no risco de fratura do colo do fémur, fratura de Colles, entre outras, está associado com a utilização de benzodiazepinas. O risco é maior nos primeiros dias e depois de um mês de uso contínuo, sendo as doses mais elevadas particularmente problemáticas. Este efeito parece ser um efeito classe³.

As benzodiazepinas estão muitas vezes associadas a amnésia anterógrada e podem afetar a capacidade de condução. Também podem causar desinibição, sobretudo os fármacos de curta ação³. O facto de estes fármacos provocarem um efeito relaxante e desinibitório faz com que sejam usados de forma incorreta como drogas recreacionais.

A depressão respiratória é rara com a administração oral mas possível pela via endovenosa, podendo ser utilizado o flumazenil, antagonista seletivo dos recetores das benzodiazepinas. Dada a baixa hidrossolubilidade das benzodiazepinas, as injeções endovenosas podem ser dolorosas e providas de reações adversas locais, como tromboflebite.

Estes fármacos conduzem a uma certa «dormência emocional» pela redução ou até desaparecimento dos sintomas ansiosos, o que poderá dificultar o desenvolvimento de mudanças desejáveis no plano psicossocial.

Em alguns indivíduos, observa-se uma rápida diminuição da resposta às benzodiazepinas, obrigando a aumentar a dose de forma a manter os mesmos resultados terapêuticos (tolerância). Este fenómeno ocorre através de mecanismos não esclarecidos, sabendo-se contudo que, de forma geral, a tolerância para o efeito ansiolítico surge depois da tolerância do efeito hipnótico.

A dependência das benzodiazepinas é um fenómeno que pode ocorrer tão cedo como um a

dois meses após o início da terapêutica, estando mais associada a elevadas doses de benzodiazepinas com elevada potência e de semivida curta. Pelo menos um terço dos utilizadores crónicos experimentam problemas na redução da dose ou na sua suspensão.

No caso das benzodiazepinas, esta síndrome de abstinência é caracterizada por sintomas físicos: rigidez; astenia; distúrbios gastrointestinais; parestesias; sintomas do tipo gripal e distúrbios visuais e/ou psíquicos: ansiedade/insónia; pesadelos; despersonalização; défice de concentração e da memória; delírios e alucinações e depressão. Por norma, estes sintomas não demoram mais do que algumas semanas³.

De modo a evitar todos estes efeitos adversos, estes fármacos não devem ser prescritos como ansiolíticos ou hipnóticos durante mais de quatro semanas³.

Perante um doente com queixas de ansiedade e/ou perturbações do sono, é necessário verificar se existe sintomatologia acompanhante, os seus antecedentes, realizar a avaliação clínica do doente e confirmar se o indivíduo apresenta consumo habitual de benzodiazepinas. Devem ser ponderadas estratégias alternativas, nomeadamente técnicas de higiene do sono/relaxamento e/ou tratamentos não benzodiazepínicos alternativos, nomeadamente com antidepressivos (melhoram o sono apenas em doentes com perturbação depressiva), antipsicóticos, anti-histamínicos (aumentam o sono, mas com tolerância rápida em 3-5 dias, e efeitos secundários), antagonistas da melatonina. Na presença de outra patologia de base, como por exemplo uma depressão/ansiedade, esta deve ser tratada através da administração de inibidores seletivos da recaptção da serotonina ou inibidores seletivos da recaptção da serotonina e noradrenalina. A terapia cognitivocomportamental, psicoterapia, grupos de autoajuda, a procura ou manutenção de um emprego são também importantes aliados no tratamento do doente. Se for realmente necessária a prescrição de uma benzodiazepina, a duração do tratamento não deverá ultrapassar as quatro semanas, pela possibilidade de tolerância após algumas semanas e ainda o risco de uso abusivo/dependência. A prescrição deve ser feita em doses progressivas, tentando obter a dose mínima eficaz e procedendo a ajustes regulares. Não se deve prescrever mais do que uma benzodiazepina de cada vez, para não correr o risco de agravar uma possível síndrome de abstinência. Se forem necessários tratamentos prolongados, devem ser feitos em esquemas cíclicos, promovendo um período de duas a quatro semanas sem benzodiazepinas entre os ciclos, sempre associados a uma intervenção não farmacológica⁴. O doente deve ser informado da importância do cumprimento das consultas e dos riscos do consumo destes fármacos com outras substâncias depressoras do sistema nervoso central, como por exemplo o álcool.

Perante um doente com dependência de benzodiazepinas, deve ser avaliado o seu nível de consumo, compreendendo a quantidade mínima de benzodiazepinas para evitar a abstinência. O doente deve ser informado sobre os riscos associados a esta dependência e de quais as estratégias possíveis para realizar a desabitação física. De forma a minizar o risco de síndrome de dependência, deverá ser feita uma redução gradual da dose de benzodiazepina, assim como a troca para um fármaco da mesma classe com uma semivida mais longa, como o diazepam⁵. Uma das estratégias possíveis defende uma redução semanal da dose na ordem dos 25%, até que seja atingida metade da dose, seguindo uma redução mais lenta (1/8 a cada 4-7 dias). Caso a terapêutica exceda as oito semanas, a descontinuação deve ser feita durante duas a três semanas e, em casos de tratamentos mais prolongados, a interrupção pode levar dois a quatro meses. Nas situações em que esta abordagem seja mais prolongada, pode haver necessidade de associar fármacos como a carbamazepina ou o valproato de sódio, uma vez que estes melhoram a função GABAérgica⁶. A redução da dose acompanhada por intervenções psicológicas (relaxamento, terapias cognitivo-comportamentais) têm-se mostrado melhor sucedidas do que a realização destas intervenções individualmente. Estas terapêuticas adjuvantes à descontinuação das benzodiazepinas podem ser muito diversificadas, incluindo na maior parte dos casos uma entrevista motivacional, assim como a capacitação do indivíduo para o reconhecimento dos eventos que levam ao uso das substâncias em causa, e necessidade de criação de suporte pessoal e social para o sucesso desta etapa⁷.

Segundo uma revisão sistemática sobre a percepção da prescrição de benzodiazepinas por

médicos de família, é referido que a decisão de prescrever benzodiazepinas é complexa, desconfortável e exigente. Foram várias as razões apontadas para a prescrição de benzodiazepinas pelos inquiridos, tais como a demonstração de empatia e compreensão dos problemas psicossociais de seus pacientes, o desconhecimento de outras alternativas terapêuticas para determinadas situações, por restrição de tempo, o desconhecimento do risco de dependência⁸.

Assim sendo, tendo em conta a elevada prescrição destes fármacos em Portugal e potencial de dependência e abuso desta classe farmacológica, é de suma importância informar/sensibilizar prescritores e usuários, reconhecendo os riscos inerentes destes fármacos e assim garantindo que são respeitadas as indicações terapêuticas, lembrando que a análise e a tomada de decisão deverá ser tomada caso a caso, de acordo com as particularidades do doente.

Bibliografia

1. Furtado C. Psicofármacos: evolução do consumo em Portugal Continental (2000-2012). *Infarmed*. 2014.
2. Stahl S, Muntner N. *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Application*. 2013.
3. Taylor D, Paton C, Kapur S. *The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry*. 12th Edition. Wiley Blackwell. West Sussex. 2015.
4. Schweizer E, Rickels K. Benzodiazepine dependence and withdrawal: a review of the syndrome and its clinical management. *Acta Psychiatr Scand*. 1998;98(393):95-101.
5. Jahnsen K, Rose P, Hoffmann K. The problems of Long term treatment with Benzodiazepines and Related Substances. *Deutsches Arzteblatt International*. 2015;112:1-7.
6. Kieron OC, François H. Développement d'un instrument évaluant les attentes reliées à l'arrêt des benzodiazépines. *Santé mentale au Québec*. 2003;28(2):103-20.
7. Knapp P. *Terapia cognitivo-comportamental na prática psiquiátrica*. Porto Alegre: Artmed. 2004.
8. Sirdifield C, Anthierens S, Creupelandt H, Chipchase SY, Christiaens T, Siriwardena AN. General practitioners' experiences and perceptions of benzodiazepine prescribing: systematic review and meta-synthesis. *BMC: Family Practice*. 2013;14:191.

Mitos e Efeitos Secundários dos Fármacos Analgésicos: Proteção Gástrica e Obstipação

V.M. Pereira e G. Faria

Resumo

Os anti-inflamatórios não-esteroides (AINE) são fármacos amplamente utilizados no tratamento da patologia músculo-esquelética e na analgesia. No entanto, os seus efeitos gastrointestinais, renais e cardiovasculares limitam o seu uso. Os inibidores da bomba de prótons permitiram a redução massiva dos efeitos gastrointestinais, com destaque para a hemorragia digestiva por úlcera péptica, mas também apresentam efeitos adversos que têm vindo a ser estudados dada a sobreutilização a longo prazo.

Os fármacos opióides são analgésicos potentes no tratamento da dor de diferentes etiologias. Contudo, o seu uso é também limitado por efeitos adversos frequentes. Neste artigo discute-se a abordagem e o tratamento do efeito adverso mais comum e persistente: a obstipação.

Palavras-chave: AINE. Opióides. Efeitos adversos. Proteção gástrica. Obstipação.

Abstract

Non-steroidal anti-inflammatory drugs are widely used in the treatment of musculoskeletal disease and analgesia. However, their gastrointestinal, renal, and cardiovascular effects limit their use. Proton pump inhibitors allow a massive reduction of gastrointestinal effects, notably gastrointestinal bleeding caused by peptic ulcer, but they also have adverse effects that have been studied due to long-term overuse.

Opioid drugs are potent analgesics in the treatment of pain of various etiologies. However, their use is also limited by frequent adverse effects. In this article, we discuss the approach and treatment of the most common and persistent of these: constipation (Dor. 2016;24(?):43-8)

Corresponding author: V.M. Pereira, magnovitorp@gmail.com

Key words: Adverse effect. Constipation. Gastric protection. NSAID. Opioid.

AINE e proteção gástrica

Introdução

Os anti-inflamatórios não-esteroides (AINE) são fármacos amplamente utilizados dada a sua eficácia analgésica, antipirética e anti-inflamatória, e o ácido acetilsalicílico (AAS) é prescrito regularmente na prevenção de eventos cardiovasculares, quer isoladamente ou em combinação com o clopidogrel (dupla antiagregação plaquetar). O uso de AINE e AAS (mesmo em

baixa dose) pode provocar lesões gastrointestinais e culminar em hemorragia digestiva (HD) ou perfuração gastroduodenal¹.

A utilização regular de AINE aumenta o risco de HD em 5-6 vezes, enquanto a utilização isolada de AAS em baixa dose é suficiente para aumentar o risco com um OR (*odds ratio*) estatisticamente significativo de 26^{1,2}. Complicações mais graves com necessidade de internamento hospitalar ocorrem em 1-4% dos utilizadores de AINE³. Dados de um estudo retrospectivo multicêntrico realizado em Portugal estimaram a incidência anual de hemorragia digestiva alta, associada ao consumo de AINE, em 146/100.000 consumidores de AINE/AAS com uma mortalidade de internamento de 3,6%. Apenas 15% dos doentes internados faziam previamente alguma forma de gastroproteção⁴. Em Espanha, a mortalidade atribuível ao AAS/AINE foi de 15 mortes/100.000 utilizadores⁵.

Serviço de Gastrenterologia
Hospital Central do Funchal
Madeira, Portugal
E-mail: magnovitorp@gmail.com

Tabela 1. Estratificação do risco gastrointestinal pela toxicidade dos AINE. A infecção por *H.pylori* é um fator independente e aditivo.

Baixo.	Moderado.	Alto.
Sem fatores de risco.	> 65 anos. Dose elevada de AINE. Uso de aspirina.	Úlcera prévia*. Uso de anticoagulantes ou corticoides. Múltiplos (> 2 fatores de risco).
*Se úlcera prévia complicada considerar muito alto risco (adaptado de Lanza) ⁷ .		

Apesar dos riscos relativos médios serem bem conhecidos, é importante enfatizar que o risco para um determinado doente aumenta de modo muito marcado se este apresentar um fator de alto risco ou vários fatores de risco médio⁶. Assim, antes da prescrição de um AINE, esses fatores devem ser identificados e deve ser selecionada uma estratégia de prevenção da úlcera péptica.

Os fatores de risco para hemorragia digestiva no doente medicado com AINE incluem o uso de anticoagulantes; doses altas de AINE; idade superior a 65 anos; uso de corticoides; história de úlcera prévia e uso de aspirina em baixa dose^{6,7}. A infecção por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) é um fator independente e aditivo para a úlcera péptica, e existe evidência de que a erradicação reduz o risco de complicações gastro-intestinais. Esta estratégia foi demonstrada como a mais custo-eficaz na prevenção primária da hemorragia por AINE⁸.

Atualmente existem diversas estratégias para proteção da mucosa gástrica: utilização de inibidores da bomba de prótons (IBP) com a toma de um comprimido em dose *standard*; antagonistas dos receptores de histamina-2 (ARH) em dose dupla; misoprostol 200 mcg em quatro tomas por dia ou substituição de um AINE por um Coxib. A utilização de comprimidos gastro-resistentes de AINE ou de sucralfato não se demonstraram eficazes na redução de complicações. Os IBP são os mais eficazes na redução do número de úlceras induzidas por AINE.

Uma revisão sistemática da *Cochrane* de estudos controlados demonstrou que os coxibs estão associados, de modo significativo, a menores taxas de úlceras gastroduodenais (risco relativo (RR) de 0,26), de complicações clinicamente relevantes das úlceras e de sintomas gastro-intestinais que levassem à descontinuação do fármaco, comparativamente aos AINE não seletivos¹⁰. A coadministração de AAS demonstrou reduzir esta vantagem de segurança.

Em relação ao risco trombótico, uma meta-análise de estudos controlados revelou que todos os coxibs comportam uma elevação moderada do risco de eventos cardiovasculares (aumento relativo de 42%), principalmente de enfarte agudo do miocárdio, com uma diferença

mínima nos restantes eventos. Este efeito é semelhante ao provocado por altas doses de ibuprofeno e diclofenac. No entanto, altas doses de naproxeno não demonstraram aumento de risco¹¹.

A identificação dos fatores de risco e as novas estratégias de proteção gástrica permitiram estratificar o risco e criar uma terapêutica adaptada ao risco individual. As *guidelines* do *American College of Gastroenterology* (ACG) dividem o risco gastrointestinal (GI) em baixo, moderado e alto e o risco cardiovascular em alto ou elevado⁷.

Os doentes com história de úlcera complicada apresentam um risco muito elevado e deverão evitar os AINE. No entanto, em caso de necessidade, a utilização de AINE deverá ser acompanhada da máxima proteção gástrica e vigilância clínica regular, preferindo-se um COXIB associado a IBP. Os doentes com história de úlcera prévia (com ou sem complicações), sob terapêutica com aspirina (incluindo baixa dose), antiplaquetares, anticoagulantes ou corticóides, e os que apresentem dois ou mais fatores de risco são considerados na categoria de elevado risco GI e deverão ser também tratados com um COXIB e IBP.

Na categoria de risco moderado entram os doentes com idade superior a 65 anos ou sob terapêutica com AINE em dose elevada ou aspirina. Estes podem ser tratados com um AINE, desde que em associação com IBP. Os doentes de baixo risco podem ser tratados apenas com um AINE (na menor dose necessária), e deverão ser testados para a *H.pylori* e erradicados se positivo, tal como descrito anteriormente. O misoprostol é uma alternativa ao uso de IBP nas duas estratégias anteriores, no entanto, dados os efeitos adversos significativos e posologia pouco prática, é menos utilizado (Tabela 1).

Os doentes que apresentam um risco cardiovascular (CV) elevado (evento CV prévio, diabetes, hipertensão, dislipidemia, obesidade) são medicados com frequência com aspirina. Nestes casos, se o doente apresenta um risco GI baixo ou moderado, o naproxeno é o AINE preferido e deve ser combinado com IBP. Se, por outro lado, o risco GI é elevado, os AINE e os coxibs devem ser evitados e deve ser considerado outro tratamento (Tabela 2).

Tabela 2. Recomendações para a prevenção de complicações ulcerosas dos AINE

Risco GI. \ Risco CV.	Baixo.	Moderado.	Alto.
Baixo.	AINE.	AINE + IBP.	Alternativa ou Coxib + IBP.
Alto.	Naproxeno + IBP.	Naproxeno + IBP.	Evitar AINE e Coxibs.

Adaptado de Lanza⁷.

Efeitos adversos dos IBP

Com a utilização a longo prazo da terapêutica com IBP, levantam-se questões sobre a segurança dos mesmos. Uma meta-análise que envolveu 313.000 doentes de estudos observacionais concluiu que os IBP aumentam o risco de diarreia por *Clostridium difficile* com um OR 1,7 (IC 1,2-5,4) e que este era superior ao dos ARH². Atualmente, esta é a associação com infeções entéricas que apresenta maior evidência. Alguns estudos observacionais que demonstraram também um aumento do risco de pneumonia da comunidade e nosocomial. Contudo, uma meta-análise com oito estudos de coorte envolvendo 4.238.504 doentes medicados de novo com AINE, realizou uma análise ajustada que não revelou um risco aumentado¹³.

A hipomagnesémia é um efeito adverso descrito e a *Food and Drug Administration* (FDA) sugere monitorizar periodicamente os níveis séricos dos doentes medicados a longo-prazo com IBP e os doentes medicados com outros fármacos que causem hipomagnesémia (por ex.: diuréticos ou digoxina)¹⁴. Os IBP foram associados a um aumento de risco de fraturas (OR 1,16), sobretudo da coluna e da anca¹⁵. A malabsorção de vitamina B12 e ferro parece ser ligeira, assintomática e facilmente corrigível com suplementação¹⁴. Vários estudos sugeriram uma associação dos IBP à doença renal crónica (OR ajustado 1,5); contudo, apenas um dos estudos analisou o uso de AINE concomitante e neste não foram avaliadas as doses nem a duração do tratamento^{14,16}.

No que a interações medicamentosas diz respeito, a mais relevante prende-se com a utilização conjunta do clopidogrel e omeprazol, dada a inibição competitiva do citocromo CYP2C19 que reduz o metabolismo do clopidogrel à sua forma ativa, atenuando assim o efeito na inibição plaquetar. Esta combinação é contraindicada pela FDA e pela agência europeia do medicamento (EMA). Nesta situação, a FDA recomenda a utilização do pantoprazol, o IBP que apresenta menor potencial para metabolismo P450 estando, por isso, associado a menos interações medicamentosas^{14,17,18}.

Conclusão

A proteção gástrica profilática está indicada em alguns doentes medicados com AINE

incluindo AAS em baixa dose. Os fatores de risco para toxicidade GI dos AINE são: anti-coagulantes; corticoides; doses altas de AINE; idade superior a 65 anos; úlcera prévia; aspirina em baixa dose e infeção a *H. pylori*. Os IBP revolucionaram a terapêutica da patologia GI alta dada a sua elevada eficácia, contudo, a necessidade de manutenção da terapêutica a longo prazo deve ser reavaliada de modo a reduzir os efeitos adversos associados.

Opióides e obstipação

Introdução

A obstipação é o efeito secundário mais comum e persistente da analgesia com opióides¹⁹. Dependendo da definição utilizada e população estudada, a prevalência é altamente variável nos estudos publicados (mínimo 10%)²⁰. De acordo com uma revisão sistemática recente que incluiu oito estudos controlados com placebo, a sua prevalência é de 41% nos doentes medicados com opióides por dor não-oncológica²¹. Num estudo com doentes oncológicos, a prevalência foi de 94%²².

Os opióides ligam-se a recetores específicos no trato gastrointestinal e no sistema nervoso central. Esta ligação provoca uma inibição da libertação de acetilcolina no plexo mioentérico, levando ao relaxamento da musculatura lisa do intestino delgado e do cólon. Deste modo, a força propulsiva entérica diminui, provocando um tempo de trânsito mais prolongado com maior reabsorção de água e impactação fecal. Os opióides reduzem ainda as secreções gástricas, biliares, pancreáticas e intestinais; aumentam o tónus dos esfíncteres intestinais e diminuem o reflexo defecatório¹⁹.

A abordagem deste efeito adverso é um elemento chave na terapêutica com opióides. Um tratamento eficaz melhora os *outcomes* analgésicos dado que os efeitos adversos são um contributo major para subtratar a dor, quer pela menor adesão à terapêutica por parte do doente, quer pelo receio do clínico de exacerbar os sintomas. Para além do impacto no padrão de uso dos opióides, a obstipação tem um impacto major na qualidade de vida do doente, utilização de recursos de saúde e respetivos custos^{20,23}.

Tabela 3. Critérios de diagnóstico da obstipação induzida por opióides

1. Novos, ou agravamento dos sintomas de obstipação com o início, alteração ou intensificação da terapêutica opióide que deve incluir dois ou mais dos seguintes:
 - a) Esforço defecatório durante mais de um quarto das defecações.
 - b) Fezes duras durante mais de um quarto das defecações.
 - c) Sensação de esvaziamento incompleto durante mais de um quarto das defecações.
 - d) Sensação de obstrução/bloqueio anorretal durante mais de um quarto das defecações.
 - e) Manobras manuais para facilitar mais de um quarto das defecações.
 - f) Menos de três defecações espontâneas por semana.
2. Fezes moles raramente presentes sem o recurso a laxantes.

Adaptado de Lacy²⁴.

Diagnóstico

Segundo os recém-publicados critérios de Roma IV²⁴, a obstipação induzida por opióides (OIO) é definida como uma alteração dos hábitos intestinais e padrões de defecação basais do doente com o início, alteração ou aumento da terapêutica opióide. É caracterizado por um dos seguintes: frequência reduzida de dejeções; desenvolvimento ou agravamento do esforço defecatório; sensação de esvaziamento incompleto; ou percepção de ansiedade relativa aos hábitos intestinais. O doente poderá referir outros sintomas como distensão abdominal; saciedade precoce; náuseas; sintomas de refluxo; ou dor abdominal que poderá ser intensa e agravar paradoxalmente com o aumento de dose dos opióides²⁵ (Tabela 3).

Perante uma obstipação de novo, é necessário excluir sinais de alarme como perda de peso não intencional (> 10% em três meses); rectorragias (na ausência de hemorroidas ou fissuras) e história familiar de cancro colo-retal, que constituem indicações para colonoscopia²⁴. Os doentes com mais de 50 anos deverão realizar o rastreio do cancro colo-retal tal como recomendado pela direção geral de saúde²⁶. Quando não existe um precipitante claro, é necessário avaliar causas alternativas ou agravantes. Uma avaliação laboratorial simples (hemograma, perfil metabólico completo, cálcio e TSH) são razoáveis, e a radiografia abdominal permite identificar a impactação fecal e visualizar a carga fecal acumulada²⁴.

Fatores de risco

Existem múltiplos fatores predisponentes que aumentam o risco de obstipação nos doentes medicados com opióides, nomeadamente, idade avançada; imobilidade; dieta pobre em fibra; reduzida ingestão hídrica; desequilíbrios eletrolíticos (por ex.: hipercalcémia, hipocaliémia); neuropatia (por ex.: diabetes); fármacos (por ex.: antidepressivos tricíclicos, antihistamínicos, antiespasmódicos, antipsicóticos, ferro, antiácidos, sucralfato, bloqueadores de canais de cálcio); quimioterapia (sobretudo alcaloides da vinca) e neoplasia obstrutiva²⁷.

Abordagem

As estratégias para minimizar os efeitos adversos incluem: controlo sintomático; rotação de opióides; redução de dose e alteração da via de administração²⁸. A obstipação é um efeito dose-dependente, pelo que a redução da dose administrada reduz a frequência e intensidade da mesma. Contudo, dado que a obstipação surge para doses mais baixas do que as eficazes para analgesia, uma redução ligeira da dose não é geralmente eficaz para controlar a obstipação²⁸. No que respeita à via de administração, duas meta-análises demonstraram que o fentanilo transdérmico está associado a menor obstipação do que a morfina oral^{29,30}. A análise de dois estudos clínicos envolvendo doentes com lomalgia ou osteoartrite revelou que o tapentadol provocou menos obstipação que a oxicodona, e que aos 10 dias não apresentou diferença relativamente ao placebo³¹. Apesar do uso frequente da rotação de opióides, existem poucos estudos prospetivos e randomizados para suportar esta prática clínica e, no contexto da obstipação, não existe evidência para guiar esta rotação para além da provável vantagem dos dois fármacos previamente referida²⁸.

O controlo da obstipação, quer com intuito preventivo ou terapêutico, deve iniciar-se com as medidas higieno-dietéticas, nomeadamente, um aporte hídrico adequado, aumento da ingestão de fibra, estimulação da atividade física e criação de uma rotina defecatória. Nos doentes internados ou institucionalizados, é importante assegurar a privacidade e o conforto³².

Profilaxia

A associação europeia para cuidados paliativos (EAPC) e a sociedade europeia de oncologia médica (ESMO) recomendam a prescrição, por rotina, de laxantes na profilaxia da OIO para os doentes oncológicos ou paliativos^{33,34}. As *guidelines* de dor não-oncológica recomendam o início de medidas profiláticas para os doentes idosos ou com fatores predisponentes para a obstipação³⁵. Para além das várias medidas higieno-dietéticas já referidas, a utilização de laxantes pode estar indicada.

Tratamento

Os laxantes podem ser classificados em: osmóticos, catárticos de contacto, emolientes e expansores de volume fecal. Os laxantes osmóticos comercializados em Portugal incluem a lactulose (Laevolac®), lactitol (Importal®), os sais de fosfato (Fleet Phosphosoda® e Preclint®) e o polietilenoglicol (isoladamente ou em associação com bicarbonato de sódio ou outros; Movicol®, Casenlax®, Forlax®, Endofalk®). Os catárticos de contacto incluem bisacodilo (oral/retal) (Dulcolax®, Normalax®), sene (Pursennide®), citrato de sódio retal (Microlax® adulto), docusato de sódio, picossulfato de sódio, entre outros. Nos emolientes, destaca-se o docusato de sódio (Clyss-Go®) e a parafina líquida (Melaxose®). Os expansores do volume fecal incluem psílio granulado (Agiolax®, Agiocur®, Mucofalk®) e a associação de bassorina e amieiro granulado (Normacol®)³⁶.

Uma recente revisão sistemática da Cochrane³⁷, que avaliou o tratamento da obstipação em doentes paliativos, não demonstrou diferenças significativas entre os diferentes tipos de laxantes (lactulose, sene, docusato, parafina líquida e sais de magnésio). Contudo, a evidência é ainda limitada, e os estudos analisados nesta revisão sistemática não incluíram polietilenoglicol nem nenhuma formulação retal. Deste modo, a escolha de um laxante concreto deverá basear-se nas preferências do doente, aliadas à experiência do médico. As recomendações do grupo de consenso europeu de obstipação em cuidados paliativos defendem a combinação preferencial de um laxante do tipo estimulante (como os catárticos) com um emoliente ou osmótico, sem emitir preferências de um laxante específico em cada classe³².

Nos casos refratários à terapêutica laxante otimizada (após a utilização de fármacos de diferentes classes em associação) aliada às medidas higieno-dietéticas, será necessário recorrer aos antagonistas de opióides. Os antagonistas periféricos de recetores opióides bloqueiam os recetores periféricos μ gastrointestinais mas não têm atuação sobre os recetores centrais, poupando a ação analgésica.

A metilnaltrexona é um antagonista opióide de atuação periférica aprovado na formulação subcutânea (Relistor®) para o tratamento da OIO. O seu efeito foi comprovado em duas meta-análises, uma das quais envolvendo 1.610 doentes^{38,39}.

A naloxona é um antagonista opióide com efeito periférico e central dado que atravessa a barreira hemato-encefálica. Mesmo na formulação oral, apresenta 3% de biodisponibilidade e assim a sua utilização pode, paradoxalmente, agravar a dor ou provocar sintomas de abstinência opióide. De modo a manter o bloqueio opióide periférico sem afetar a atuação analgésica, foi criada a associação de oxicodona/naloxona

(comercializada como Targin® em comprimidos, dose 2:1). Esta formulação demonstrou induzir menor obstipação sem comprometer a eficácia ou segurança analgésica, quer em doentes não-oncológicos como oncológicos⁴⁰. A FDA aprovou ainda outros dois fármacos para a OIO que não estão disponíveis em Portugal, à data de publicação: naloxegol, uma formulação peguila-da de naloxona e lubiproston, um ativador de canais de cloro tipo-2²⁴.

Existem outros fármacos como os probióticos (principalmente os que contêm *Bifidobacterium lactis*) que são utilizados no tratamento da obstipação crónica baseados em estudos controlados, mas que não apresentam evidência específica na OIO⁴¹. Contudo, dada a sua segurança, podem ser considerados para prova terapêutica. O linaclotide (Constella®) foi aprovado pelo In-farmed para a síndrome do cólon irritável moderada a grave com obstipação, em adultos. Estudos recentes validaram a sua utilização na obstipação crónica idiopática pelo que, de modo semelhante, poderá ser também considerado no tratamento da OIO⁴².

Conclusão

A obstipação é o efeito adverso mais comum da terapêutica opióide. A base da prevenção e do tratamento assenta na hidratação, exercício físico e ingestão de fibra. O tratamento convencional passa pela utilização isolada ou em associação de laxantes como lactulose, polietilenoglicol, sene, bisacodilo, docusato, parafina líquida e metilcelulose. Nos casos refratários, é necessário considerar os antagonistas opióides como a metilnaltrexona e oxicodona-naloxona.

Bibliografia

1. Garcia Rodriguez LA, Hernandez-Diaz S. Relative risk of upper gastrointestinal complications among users of acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Epidemiology*. 2001;12:570-6.
2. Sørensen HT, Mellemkjaer L, Blot WJ, et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding associated with use of low-dose aspirin. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:2218-24.
3. Wilcox C, Allison J, Benzuly K, et al. Consensus development conference on the use of nonsteroidal anti-inflammatory agents, including cyclooxygenase-2 enzyme inhibitors and aspirin. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:1082-9.
4. Couto G, Macedo G, Ribeiro F. Hemorragia digestiva alta associada ao consumo de ácido acetilsalicílico e de anti-inflamatórios não-esteroides em Portugal. *GE J Port Gastroenterol*. 2010;17:2006.
5. Lanas A, Perez-Aisa MA, Feu F, et al. A nationwide study of mortality associated with hospital admission due to severe gastrointestinal events and those associated with nonsteroidal anti-inflammatory drug use. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:1685-93.
6. Gabriel SE, Jaakkimainen L, Bombardier C. Risk for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1991;115:787-96.
7. Lanza FL, Chan FK, Quigley EM. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:728.
8. Leontiadis GI, Sreedharan A, Dorward S, et al. Systematic reviews of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of proton pump inhibitors in acute upper gastrointestinal bleeding. *Health Technol Assess*. 2007;11:1-164.
9. Elliott RA, Hooper L, Payne K, et al. Preventing non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal toxicity: are older strategies more cost-effective in the general population? *Rheumatology*. 2006;45:606-13.

10. Rostom A, Muir K, Dubé C, et al. Gastrointestinal safety of cyclooxygenase-2 inhibitors: a Cochrane Collaboration systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5:818.
11. Kearney PM, Baigent C, Godwin J, et al. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomized trials. *BMJ.* 2006;332:1302-8.
12. Kwok CS, Arthur AK, Anibueze CI, et al. Risk of *Clostridium difficile* infection with acid suppressing drugs and antibiotics: meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2012;107:1011.
13. Filion KB, Chateau D, Targownik LE, et al. Proton pump inhibitors and the risk of hospitalisation for community-acquired pneumonia: replicated cohort studies with meta-analysis. *Gut.* 2014;63:552.
14. Johnson DA, Oldfield EC. Reported side effects and complications of long-term proton pump inhibitor use: dissecting the evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11(5):458-64.
15. Yu EW, Bauer SR, Bain PA, Bauer DC. Proton pump inhibitors and risk of fractures: a meta-analysis of 11 international studies. *Am J Med.* 2011;124:519.
16. Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, et al. Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Chronic Kidney Disease. *JAMA Intern Med.* 2016;176:238.
17. FDA reminder to avoid concomitant use of Plavix (clopidogrel) and omeprazole. Silver Spring, MD: Food and Drug Administration. (<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm231161.htm>).
18. Public statement on possible interaction between clopidogrel and proton pump inhibitors. London: European Medicines Agency. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2010/03/WC500076346.pdf.
19. Clemens KE, Klaschik E. Management of constipation in palliative care patients. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2008;2:22.
20. Candrilli SD, Davis KL, Iyer S. Impact of constipation on opioid use patterns, health care resource utilization, and costs in cancer patients on opioid therapy. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2009;23:231.
21. Gaertner J, Siemens W, Camilleri M, et al. Definitions and outcome measures of clinical trials regarding opioid induced constipation: a systematic review. *J Clin Gastroenterol* 2015;49:9-16.
22. Kalso E, Edwards JE, Moore RA, et al. Opioids in chronic non-cancer pain: systematic review of efficacy and safety. *Pain* 2004; 112:372-80.
23. Bell T, Annunziata K, Leslie JB. Opioid-induced constipation negatively impacts pain management, productivity, and health-related quality of life: findings from the National Health and Wellness Survey. *J Opioid Manag.* 2009;5:137.
24. Lacy BE, Mearin F, Chang L, et al. Bowel disorders. *Gastroenterology.* 2016;150:1393-407.
25. Grunkemeier DM, Cassara JE, Dalton CB, Drossman DA. The narcotic bowel syndrome: clinical features, pathophysiology, and management. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5:1126.
26. Direção Geral da Saúde. Norma Clínica: Rastreo Oportunístico do Cancro do Cólon e Reto. 2014. Lisboa, Portugal. DGS: 003/2014 de 31/03/2014 atualizada a 06/11/2014.
27. Lembo AJ. Constipation. In: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, 10th. Philadelphia: Saunders/Elsevier. 2016;270-96.
28. Dorn S, Lembo A, Cremonini F. Opioid-induced bowel dysfunction: Epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and initial therapeutic approach. *Am J Gastroenterol.* 2014;2:31-7.
29. Tassinari D, Sartori S, Tamburini E, et al. Transdermal fentanyl as a front-line approach to moderate-severe pain: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Palliat Care.* 2009;25:172.
30. Tassinari D, Sartori S, Tamburini E, et al. Adverse effects of transdermal opiates treating moderate-severe cancer pain in comparison to long-acting morphine: a meta-analysis and systematic review of the literature. *J Palliat Med.* 2008;11:492.
31. Kwong WJ, Hammond G, Upmalis D, et al. Bowel function after tapentadol and oxycodone immediate release (IR) treatment in patients with low back or osteoarthritis pain. *Clin J Pain.* 2013;29: 664-72.
32. Larkin PJ, Sykes NP, Centeno C, et al. The management of constipation in palliative care: clinical practice recommendations. *Palliat Med.* 2008; 22:796-807.
33. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol.* 2012;13:58-68.
34. Ripamonti CI, Bandieri E, Roila F. Management of cancer pain: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol* 22:vi69-vi77. 2011 (suppl 6).
35. Chou R, Fanciullo GJ, Fine PG, et al. Clinical guidelines for the use of chronic opioid therapy in chronic noncancer pain. *J Pain.* 2009;10: 113-30.
36. Candy B, Jones L, Larkin PJ, et al. Laxatives for the management of constipation in people receiving palliative care. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 5. Art. No.: CD003448.
37. Infarmed - Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento, Ministério da Saúde. *Prontuário Terapêutico.* Lisboa: Infarmed, 2016. Disponível em: www.infarmed.pt/prontuario/index.php (acedido a 11.09.2016).
38. Candy B, Jones L, Goodman ML, et al. Laxatives or methylnaltrexone for the management of constipation in palliative care patients. *Cochrane Database Syst Rev.* Ford AC, Brenner DM, Schoenfeld PS. 2011;CD003448.
39. Ford AC, Brenner DM, Schoenfeld PS. Efficacy of pharmacological therapies for the treatment of opioid-induced constipation: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2013;108: 1566.
40. Ahmedzai SH, Nauck F, Bar-Sela G, et al. A randomized, double-blind, active-controlled, double-dummy, parallel-group study to determine the safety and efficacy of oxycodone/naloxone prolonged-release tablets in patients with moderate/severe, chronic cancer pain. *Palliat Med.* 2012;26:50.
41. Dimidi E, Christodoulides S, Fragkos KC, et al. The effect of probiotics on functional constipation in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2014; 100:1075.
42. Lacy BE, Schey R, Shiff SJ, et al. Linaclotide in Chronic Idiopathic Constipation Patients with Moderate to Severe Abdominal Bloating: A Randomized, Controlled Trial. *PLoS One.* 2015;10:e0134349.