

Neuropatias Periféricas Dolorosas

Durval Campos Kraychete ¹, Rioko Kimiko Sakata ²

Resumo: Kraychete DC, Sakata RK – Neuropatias Periféricas Dolorosas.

Justificativa e objetivos: As neuropatias dolorosas são frequentes e muitas vezes de difícil tratamento. O objetivo deste texto foi fazer uma revisão para facilitar o diagnóstico e o alívio da dor.

Conteúdo: Descreveram-se a classificação, as causas, o tipo de fibra envolvida, as manifestações, o diagnóstico, os exames complementares, os questionários usados para diagnóstico e os tratamentos.

Conclusões: O tema é bastante amplo e envolve diversas causas e tratamentos que muitas vezes devem ser associados para o controle adequado da dor.

Unitermos: DOR: Neuropática; TÉCNICAS DE MEDIÇÃO: Dor.

©2011 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

INTRODUÇÃO

A prevalência estimada de neuropatias periféricas na população em geral é de cerca de 2% e em adultos com mais de 55 anos pode atingir 8% ¹. Para o tratamento adequado da dor é importante conhecer a etiologia e os mecanismos envolvidos. Como são inúmeras as causas de neuropatias, a avaliação e o diagnóstico tornam-se difíceis. Dessa forma, mesmo com a avaliação apropriada, entre 25% e 40% das neuropatias permanecerão sem causa definida ^{2,3}.

Neste texto, aborda-se o diagnóstico diferencial das neuropatias periféricas, com ênfase para as doenças mais prevalentes que cursam com dor neuropática. Também se discute o tratamento focado na dor neuropática.

CLASSIFICAÇÃO

As neuropatias periféricas podem ser classificadas em três grandes grupos:

- Mononeuropatias que comprometem apenas um tronco nervoso;
- Mononeuropatias múltiplas com comprometimento sucessivo de vários troncos nervosos;

- Polineuropatias distais com comprometimento difuso e simétrico dos quatro membros.

As polirradiculoneuropatias se distinguem das neuropatias distais pela presença de alteração sensitiva ou motora proximal e distal.

Podem ser hereditárias, metabólicas, tóxicas e idiopáticas.

Quanto ao modo de instalação, a neuropatia pode ser aguda (até um mês), subaguda (meses) e crônica (anos) ⁴.

CAUSAS

A neuropatia sensitiva de fibras finas pode ocorrer no paciente com *diabetes mellitus*, hanseníase, infecção por HIV, sarcoidose, amiloidose, mal de Tangier e doença de Fabry.

As doenças que costumam provocar alteração sensitiva e autonômica são: *diabetes mellitus*, amiloidose, síndrome paraneoplásica, síndrome de Sjögren, porfiria, infecção por HIV e inflamatórias desmielinizantes.

As polineuropatias de fibras grossas ocorrem nas doenças desmielinizantes associadas à IgM monoclonal com atividade antiglicoproteína associada à mielina, nas polirradiculoneuropatias inflamatórias crônicas (síndrome de Guillain-Barré) e nas gangliopatias (secundárias à síndrome paraneoplásica, Gougerot-Sjögren ou à intoxicação medicamentosa) ⁴.

A redução de peso sugere doenças metabólicas (*diabetes mellitus*), imunológicas (vasculites) ou neoplásicas (linfoma). O alcoolismo está associado à neuropatia por deficiência nutricional. Dependendo do trabalho, pode haver associação da neuropatia com intoxicação por chumbo, arsênico, tálio, organofosforados, tricloroetileno, hexacarbonos e acilamida. Outros agentes listados a seguir também devem ser investigados quanto ao uso de medicamentos na história clínica, pois também são neurotóxicos (Quadro 1).

Recebido do Departamento de Anestesiologia da Universidade Federal da Bahia (UFBA) e do Departamento de Anestesiologia, Dor e Terapia Intensiva da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), Brasil.

1. Doutor; Professor Adjunto da UFBA

2. Doutora; Coordenadora do Setor de Dor e Terapia Intensiva da UNIFESP

Submetido em 30 de julho de 2010.

Approved para publicação em 31 de janeiro de 2011.

Correspondência para:

Dra. Rioko Kimiko Sakata

R. Três de Maio, 61-51

Vila Clementino

04044-020 – São Paulo, SP, Brasil

E-mail: riokoks.dcir@epm.br

Quadro 1 – Classes de Medicamentos e Agentes Relacionados à Neuropatia Periférica ^{4,16,17}

Antibióticos: Isoniazida, metronidazol, etambutol, nitrofurantoina, colistina, dapsona

Antimitóticos: Vincristina, ciplastina, taxol, vinblastina, doxorubicina

Antivirais: DDI, DDC, interferon alfa

Outros: Amiodarona, talidomida, colchicina, sais de ouro, penicilamina, cloroquina, ciclosporina, fenitoína, dissulfiram, lítio, cimetidina

TIPO DE FIBRA ENVOLVIDA

É importante verificar o tipo de fibra nervosa envolvida. As neuropatias periféricas podem ser sensitivas, motoras ou autonômicas. No caso de neuropatia, é imprescindível identificar se a doença é do axônio, da mielina ou do neurônio.

As manifestações motoras frequentes são espasmos musculares, clônus, fasciculações, amiotrofias e perda de destreza e de força muscular. As manifestações sensitivas negativas são hipoalgesia e hipoestesia; as positivas são parestesia, disestesia, hiperpatia, hiperalgesia e alodinia, além das sensações de picada, formigamento ou zumbido. As neuropatias com disfunção de fibras grossas (motora ou sensitiva) com perda da propriocepção, da sensibilidade vibratória ou do toque leve, relacionadas à desmielinização, provocam fraqueza muscular com ou sem ataxia e manifestações sensitivas positivas como formigamento. As manifestações sensitivas positivas ou negativas costumam indicar o comprometimento de fibras finas do tipo A δ e C. As manifestações sensitivas positivas, contudo, podem sugerir neuropatia adquirida, pois as neuropatias hereditárias tendem a apresentar mais alterações físicas do que sintomas. A identificação de envolvimento da fibra sensitiva, na maioria das vezes, exclui doenças do neurônio motor, da junção neuromuscular e do músculo. As neuropatias desmielinizantes inflamatórias podem provocar fraqueza muscular, mascarando as manifestações sensitivas.

É comum, no exame neurológico, encontrar hipo ou arreflexia simétrica na polineuropatia ou assimétrica na mononeuropatia. Na forma motora da síndrome de Guillain-Barré ou na forma espinal da Charcot-Marie-Tooth, contudo, os reflexos osteotendinosos podem estar normais.

MANIFESTAÇÕES

As principais manifestações da neuropatia de fibras finas são queimação nos pés e alteração da sensibilidade térmica e dolorosa. A sensibilidade epicrítica e proprioceptiva é normal, assim como os reflexos osteomusculares ⁴.

Na neuropatia sensitiva associada ao comprometimento do sistema nervoso neurovegetativo podem ocorrer as seguintes alterações ^{5,6}:

- Neuropatia pupilar, com perda da adaptação da pupila à luz;
- Cardiovascular, com taquicardia, intolerância ao exercício, hipotensão ortostática e isquemia silenciosa do miocárdio;
- Sudomotora, com anidrose, intolerância ao calor e pele seca;
- Gastrointestinal, com dismotilidade esofágica, gastroparesia, diarreia, constipação e incontinência fecal;
- Genitourinária, com disfunção erétil, ejaculação retrógrada e bexiga neurogênica.

Na neuropatia com comprometimento de fibras grossas pode haver arreflexia generalizada, ataxia com instabilidade do paciente ao caminhar e posição ortostática e tremor de extremidades ⁴.

É possível haver outras manifestações, como, por exemplo, síndrome das pernas inquietas, na neuropatia em pacientes submetidos à diálise; o tremor de extremidades é comum nas neuropatias hereditárias do tipo Charcot-Marie-Tooth e nas neuropatias desmielinizantes associadas a anticorpo monoclonal ⁷.

LOCALIZAÇÃO

A localização pode determinar se a distribuição da neuropatia depende do comprimento do nervo e se é simétrica ou assimétrica.

As neuropatias dependentes do comprimento se manifestam inicialmente nos pés e são simétricas. As não dependentes do comprimento podem ser focais ou multifocais e, em geral, estão associadas a doenças infecciosas ou imunológicas. São as polirradiculoneuropatias, as plexopatias, as poliganglionopatias e as mononeurites múltiplas.

Nas polineuropatias, geralmente a instalação dos sinais e sintomas é lenta, conforme ocorre o comprometimento dos axônios, e a alteração motora evolui da porção distal para a proximal do membro afetado. Na polirradiculoneuropatia, entretanto, a alteração motora é proximal. As mononeuropatias são caracterizadas por alteração motora ou sensitiva assimétrica comprometendo um ou vários troncos nervosos. Se houver lesão do gânglio raquidiano posterior, com comprometimento de fibras mielinizadas grossas, a neuropatia é normalmente assimétrica, caracterizada por ataxia proprioceptiva, tremor de extremidades e arreflexia ^{4,8}.

O comprometimento de nervos cranianos é raro em uma neuropatia periférica, podendo ocorrer na sarcoidose, na doença de Lyme ou na síndrome de Gougerot-Sjögren ⁷.

FORMA DE INÍCIO

As neuropatias agudas e subagudas estão relacionadas a doenças infecciosas ou imunomediadas. O início lento e insidioso é mais comum em neuropatias hereditárias, metabólicas, tóxicas e idiopáticas ⁴.

FISIOPATOLOGIA

A fisiopatologia da dor neuropática é complexa e envolve os seguintes tópicos^{9,10}:

- Sensibilização de nociceptores;
- Ativação espontânea de fibras aferentes e de nociceptores silenciosos;
- Regulação ascendente de canais de sódio (Nav 1.3, Nav 1.7, Nav 1.8);
- Sensibilização de fibras aferentes primárias a catecolaminas;
- Descargas ectópicas do gânglio da raiz dorsal;
- Ativação do sistema imune e das células da glia com liberação de citocinas pró-inflamatórias, quimiocinas e outras substâncias neuroexcitatórias.

Na neuropatia diabética ocorrem alterações em virtude do excesso de glicose fora da célula^{5,6}. Isso causa:

- Fluxo de glicose aumentado para via poliol ou para via hexosamina;
- Ativação excessiva ou inapropriada da fosfocinase de proteína-C;
- Acúmulo de produtos finais glicosilados;
- Desequilíbrio do estado reduzido da via mitocondrial;
- Aumento da formação de radicais superóxidos.

Esses fatores associados provocam reações inflamatórias, alteração da angiogênese, espessamento da membrana basal capilar, proliferação do endotélio vascular e da musculatura lisa do vaso, alteração da permeabilidade capilar, redução do fluxo neurovascular e do metabolismo, ativação de fatores de transcrição (NF- κ B, TGF- β), além de disfunção neural, responsáveis por alterações fenotípicas, morte mitocondrial e celular que facilita a excitação nervosa e dor^{6,11-15}.

DIAGNÓSTICO

A história clínica e o exame físico são fundamentais para o diagnóstico. O diagnóstico diferencial das neuropatias é importante e evita a solicitação de exames complementares desnecessários. Os antecedentes pessoais, os tratamentos prévios e atuais e a história social são importantes.

Pelo exame físico geral, algumas hipóteses diagnósticas podem ser aventadas. É importante pesquisar deformações articulares e desvios de coluna, além de hipertrofias de raízes lombossacrais. As úlceras plantares são características de neuropatias carenciais, alcoólicas ou diabéticas; a presença de púrpuras ou necrose dos dedos sugere vasculite; e despigmentação, sarcoidose ou hanseníase. A alopecia ocorre no hipotireoidismo, lúpus eritematoso sistêmico e intoxicação por tálio^{4,5,8, 16-18}. No Quadro 2 estão descritas algumas neuropatias.

Diagnóstico de dor neuropática

Dor neuropática é a dor decorrente de lesão ou doença afetando o sistema somatossensitivo.

O diagnóstico deve se basear na história, no exame físico, em questionários específicos, testes laboratoriais que utilizam instrumentos quantitativos e medida de respostas objetivas, além do teste sensitivo-quantitativo.

Alguns autores sugerem a classificação do Quadro 3 para caracterizar dor neuropática¹³.

Em estudo realizado com 214 pacientes através da classificação citada, houve exclusão de apenas 24 pacientes que

Quadro 2 – Exemplos de Neuropatias

Polineuropatia periférica: dor em queimação, agulhada, choque, nos pés e nas pontas dos dedos, piora quando anda, incômodo ao leve toque, redução da sensibilidade nos pés, ausência de reflexo Aquileu.

Neuralgia de trigêmeo: dor intensa, aguda, em choque, com duração de segundos, em lábio superior e nariz, piora ao mastigar ou escovar os dentes, sem alteração neurológica.

Síndrome do túnel do carpo: dor aguda, formigamento e redução da sensibilidade no 1º, 2º e 3º dedos e face palmar da mão, piora à noite, fraqueza para abdução do polegar, sinal de Phalen positivo.

Mononeuropatia do nervo cutâneo lateral da coxa ou meralgia parestésica: queimação e picadas na face lateral da coxa, área circunscrita de hipersensibilidade a toques suaves com algodão e a alfinetadas.

Neuralgia pós-herpética: dor em queimação na faixa da região torácica, após surgimento de vesículas, sem melhora da dor após cicatrização, manchas hipercrômicas em pele, alodínia.

Quadro 3 – Classificação quanto à Possibilidade de Dor Neuropática

Dor neuropática

Dor localizada em área neuroanatômica, com o preenchimento de dois dos seguintes critérios:

- Redução de sensibilidade em toda ou em alguma parte da área dolorosa
- Doença atual ou anterior que justifique a lesão do nervo e que tenha relação com a dor
- Lesão nervosa confirmada por exames neurofisiológicos, neuromiografia ou cirurgia

Dor neuropática possível

Dor localizada em área neuroanatômica, com o preenchimento de dois dos seguintes critérios:

- Redução de sensibilidade em toda ou em alguma parte da área dolorosa
- Etiologia não esclarecida
- Doença atual ou anterior que possa causar dor inflamatória ou neuropática e que tenha relação com a dor
- Presença de dor irradiada ou paroxismos

Dor neuropática improvável

Dor preenchendo dois dos seguintes critérios:

- Dor não localizada em área neuroanatômica
- Doença atual ou anterior que possa causar dor inflamatória
- Ausência de perda sensitiva

habitualmente seriam diagnosticados como portadores de dor neuropática, ficando 22 com o diagnóstico de dor neuropática possível e dois com o de dor improvável¹³. Isso pode ser justificado pelo tipo de amostra (ampla e heterogênea) ou pelo fato de o diagnóstico ter sido considerado após exame físico durante a inclusão do paciente no estudo. As palavras do grupo afetivo, pelo questionário de McGill, também foram menos utilizadas pelos pacientes com diagnóstico de dor neuropática ou dor neuropática possível. O sintoma mais comum descrito foi dor contínua superficial ou dor provocada por toque, escovação e frio¹¹.

Exame à beira do leito

Devem-se avaliar localização, qualidade e intensidade da dor, com a identificação dos sintomas e sinais positivos e negativos. A dor neuropática pode ser espontânea ou provocada. A dor espontânea normalmente é em queimação, intermitente ou paroxística e inclui disestesias. A dor provocada (hiperalgesia ou alodínia) ocorre após estímulo térmico, químico ou mecânico. É necessário avaliar o sistema motor, sensitivo e autonômico. A sensibilidade tátil, térmica (calor e frio) e vibratória deve ser pesquisada com instrumentos simples.

Desse modo, na análise da dor neuropática, devem ser rotineiras as pesquisas de:

- Alodínia mecânica estática por pressão manual leve na pele;
- Alodínia puntiforme por “pinicada” com filamento de Von Frey;
- Alodínia mecânica dinâmica por escovação da pele;
- Alodínia mecânica profunda somática por pressão manual leve;
- Alodínia térmica ao frio por contato com objetos a 20°C;
- Alodínia mecânica ao calor por contato com objetos a 40°C;
- Hiperalgesia mecânica à “pinicada”;
- Hiperalgesia ao frio por contato com acetona;
- Hiperalgesia ao calor por contato com objetos a 46°C.

A dor provocada por toque, frio ou escovação é mais comum em pacientes com dor neuropática.

EXAMES COMPLEMENTARES

Exames laboratoriais

Respostas neurofisiológicas a estímulos nociceptivos, como estudos da condução nervosa e de potencial evocado somatossensitivo, podem identificar, localizar e quantificar a lesão ao longo das vias sensitivas centrais ou periféricas, embora não avaliem a função nociceptiva¹⁹.

Utiliza-se preferencialmente radiação a LASER, que libera pulsos de calor radiante para estimular seletivamente fibras nervosas A δ e C. Através de estudos, chegou-se ao consenso de que a resposta retardada a potenciais evocados por LASER (A δ -LEPs) é de natureza não nociceptiva^{20,21}.

A resposta ultrarretardada por ativação de fibras-C é tecnicamente mais difícil de ser gravada e pouco utilizada nos estudos clínicos. O envolvimento de fibras finas é característica de neuropatias dolorosas. É fácil fazer biópsia de pele por punção, que se revela minimamente invasiva, sendo útil para quantificar a densidade de fibras intraepidérmicas e ótima para se definir o prognóstico²².

TESTE SENSITIVO-QUANTITATIVO

O teste sensitivo-quantitativo (QST – Quantitative Sensory Testing) analisa a percepção em resposta a estímulo externo de intensidade controlada. O limiar para dor é detectado após a aplicação de estímulo doloroso na pele de modo crescente e decrescente²³.

A sensibilidade mecânica a estímulo tátil é medida com filamentos que produzem:

- Pressão graduada (filamentos de Von Frey);
- Sensação de alfinetadas (agulhas);
- Sensação de vibração (vibrômetro eletrônico).

A sensibilidade térmica é medida pelo efeito termoeletrônico com aparelhos.

QST é útil para o diagnóstico precoce da neuropatia diabética, quando estudos da condução nervosa não podem evidenciar neuropatia de fibra fina⁵. Nesses pacientes, QST pode revelar disfunção sensitiva de natureza térmica (quente ou frio) no pé, com aumento do limiar de atividade das fibras-C. Esse achado, contudo, não é preditivo para presença ou intensidade da dor. QST não é específico para dor neuropática – ocorrendo, eventualmente, alterações na artrite reumatoide e na artromialgia, mas pode quantificar a alodínia e a hiperalgesia térmica ou mecânica.

Questionários

Vários questionários têm sido validados para dor neuropática, incluindo o NPQ (*Northwick Park Neck Pain Questionnaire*), o IDPain e o PainDetect¹⁴. A presença de disestesias, disfunção autonômica, associada a paroxismos de dor e sensibilidade alterada, está relacionada à dor neuropática. O PainDetect foi validado para pacientes com dor lombar que apresentam sensibilidade e especificidade em torno de 80%²⁴.

No LANSS e no DN4, são utilizados tanto dados de história como de exame físico, com sensibilidade e especificidade elevadas^{25,26}.

No StPEP, são usadas combinações de seis questões com dez testes físicos. Esse questionário pode diferenciar as diversas manifestações fenotípicas de dor, refletindo meca-

nismos fisiopatológicos individuais para dor neuropática, com a possibilidade de tratamento específico. A sensibilidade e a especificidade do StPEP são da ordem de 90% para ocorrência de dor lombar ²⁷.

No inventário de manifestações para dor neuropática (NPSI), há associação entre manifestações positivas e dor neuropática em doenças específicas ²⁸. Exemplos:

- Neuralgia de trigêmeo, com choques elétricos;
- Neuralgia pós-herpética com dor em queimação, alodínia por escovação e ausência de dor profunda, disestesia ou parestesia;
- Avulsão de plexo braquial ou amputação de membro com paroxismos de dor em choque elétrico e punhaladas.

Estudo eletrofisiológico

A eletroneuromiografia (ENMG) permite definir o local da lesão (truncular, radicular, plexular ou do corpo do neurônio sensitivo ou motor), determinar o mecanismo da lesão (axonal ou desmielinizante), orientar o diagnóstico etiológico e estabelecer o prognóstico ⁴. Na presença de retardo ou de bloqueio de condução motora em áreas de estreitamento anatômico com espaços de hipersensibilidade à pressão no exame físico, suspeita-se de neuropatia hereditária. Os bloqueios de velocidade de condução, comuns na polirradiculoneuropatia aguda e crônica e nas neuropatias motoras, também sugerem neuropatia desmielinizante. Essas alterações, contudo, estão fora do ponto de compressão do nervo, mostram-se persistentes e proximais nas neuropatias motoras e transitórias nas polirradiculoneuropatias. Por outro lado, a intensidade da neuropatia é caracterizada pela redução do potencial de amplitude motora e sensitiva e da velocidade de condução motora e sensitiva e por uma denervação ativa na eletromiografia (fibrilações e ondas lentas positivas) ^{4,8}.

É difícil diagnosticar neuropatias de fibras finas pela ENMG, havendo necessidade de se recorrer a outros métodos. A ENMG pode ser normal ⁴. Na polineuropatia axonal aguda ocorrem alterações dos potenciais sensitivos e motores, associadas à normalidade das vias de condução motora, e alteração neurogênica, associada ou não à desnervação (fibrilação e ondas lentas positivas). Deve-se pensar nas formas axonais da síndrome de Guillian-Barré, infecções por *Campylobacter jejuni*, porfiria aguda intermitente, intoxicação por lítio, arsênico e tálho, neuropatia alcoólica e diabética, polineuropatias urêmicas e das vasculites necrotizantes ^{4,8}.

Na polineuropatia desmielinizante, ocorrem retardo difuso da condução do nervo, alongamento das ondas-F, bloqueios de condução, dispersão do potencial de amplitude motora e alteração multifocal não dependente de comprimento. Deve-se pensar em síndrome de Guillian-Barré ou em differia ²⁹.

Nas neuropatias seletivas motoras, observa-se alteração única dos motoneurônios. É comum nas polirradiculoneuropatias agudas e nas neuropatias multifocais associadas a bloqueio de condução, acometendo principalmente os membros

superiores, nas formas espinais de amiotrofia espinal distal e tóxicas, especialmente por chumbo ³⁰.

Na neuropatia, ocorre alteração dos potenciais motores (corpo celular do neurônio motor) ou dos sensitivos na ENMG. Na mononeuropatia múltipla, ocorre alteração axonal de vários troncos nervosos. É comum no *diabetes mellitus*, no linfoma, nas síndromes paraneoplásicas, nas doenças reumatológicas tipo poliarterite nodosa, na doença de Churg-Strauss e na de Wegener ^{4,30}.

Exame do sistema nervoso autonômico

O exame do sistema nervoso autonômico consiste na avaliação da função cardíaca, como o teste da avaliação da pressão arterial sistólica após mudança de posição (redução maior que 30 mmHg), e da pressão diastólica após exercício (aumento menor que 16 mmHg), ou da mensuração do intervalo RR no ECG (variação da frequência cardíaca em repouso, respiração profunda, mudança de posição e manobra de Vasalva) ⁶.

O registro da função sudomotora pode ser analisado com a utilização de eletrodos de superfície aplicados na palma das mãos e nas plantas dos pés. Após a estimulação sonora ou elétrica, mede-se a amplitude da resposta sudomotora cutânea. Se essa resposta estiver ausente ou for reduzida em 50%, existe comprometimento dessas fibras do sistema nervoso autonômico. Esse exame não é quantitativo ³¹.

Os exames laboratoriais necessários vão depender da suspeita diagnóstica ^{4,5,8,16,18,30}. Devem ser solicitados os seguintes exames quando a hipótese é de:

- **Doença inflamatória:** hemograma, VHS e proteína-C reativa;
- **Síndrome metabólica:** glicemia de jejum e pós-prandial, hemoglobina glicosilada, ureia, creatinina, T3, T4, TSH, colesterol e triglicerídeos;
- **Causas tóxicas ou infecciosas:** TGO, TGP, GGT, urina de 24 horas e amostras de unhas e cabelos para análise;
- **Deficiência nutricional:** vitaminas;
- **Doença de Lyme:** sorologia para Hepatite, HIV, HTLV;
- **Gamapatia monoclonal de cadeias leves:** imunoelektroforese de proteínas, crioglobulina;
- **Massas mediastinais ou síndrome intersticial:** Raio-X de tórax;
- **Porfiria aguda intermitente:** ácido δ -aminolevulinico e porfobilinogênio;
- **Suspeita de lúpus, de síndrome de Gougerot-Sjögren ou de doença de Wegener:** anticorpos antinucleares;
- **Doença celíaca:** anticorpos específicos;
- **Síndrome paraneoplásica:** anticorpo anti-Hu, anti-Ri, anti-afifisina e anti-VPS;

- **Neuropatias motoras com bloqueio de condução:** anticorpos do tipo anti-GM1 do tipo IgM;
- **Guillain-Barré:** anticorpos;
- **Síndrome de Miller-Fisher:** anticorpos.

No exame do líquido, há aumento de proteínas nos pacientes com polirradiculoneuropatias, neuropatias paraneoplásicas ou *diabetes mellitus*. É comum haver linfocitose no líquido, na infecção por HIV ou na doença de Lyme. A presença de células anormais e de anticorpos antineuronal sugere origem neoplásica para neuropatia^{4,17}.

Na tomografia por emissão de pósitrons, é possível detectar carcinoma pulmonar, linfoma ou outra doença sistêmica. Os exames de biologia molecular devem ser solicitados com critérios clínicos e eletrofisiológicos precisos. Nas neuropatias no curso da amiloidose, é possível fazer biópsia da gordura ou do músculo^{4,32,33}.

A biópsia de glândulas salivares é útil no diagnóstico da síndrome de Gougerot-Sjögren, na sarcoidose, na amiloidose ou nas vasculites. A biópsia de medula óssea é importante no diagnóstico de linfoma, gamopatias monoclonais e síndrome de POEMS^{4,17}.

As indicações das biópsias neuromusculares são raras, principalmente após o avanço da biologia molecular^{4,34,35}. São indicadas nas vasculites, na amiloidose, na sarcoidose, nas infiltrações tumorais, na hanseníase, nas formas atípicas das polirradiculoneurites inflamatórias e em certas neuropatias hereditárias⁴.

Na neuropatia diabética, a biópsia de pele é útil para o registro de anormalidades de fibras pouco mielinizadas. Ocorre redução da densidade das fibras-C. Pode haver anormalidades de fibras-C em pacientes com poucos sinais de neuropatia periférica, mas com queixa de dor de início recente. Naqueles que apresentam neuropatia avançada, pode não haver anormalidades. Há degeneração e regeneração de fibras finas mielinizadas em pacientes com dor e, naqueles sem dor, há redução da densidade de fibras-C^{4-6,8,16-18}.

TRATAMENTOS

O tratamento da dor deve ser multimodal, incluindo técnicas farmacológicas e não farmacológicas. As recomendações terapêuticas, no entanto, devem se basear em evidências clínicas e sustentadas por estudos clínicos controlados^{15,36-49}. São objetivos:

- Diagnóstico acurado de dor neuropática, com a utilização de instrumentos;
- Identificação e tratamento de outras doenças associadas que podem contribuir para a apresentação das manifestações clínicas da dor neuropática;
- Reconhecimento de outras morbidades que, com frequência, complicam a evolução clínica da dor neuropática, como depressão, ansiedade e distúrbio do sono;

- Melhora da relação médico-paciente, esclarecendo sobre doença, expectativas de resultado e efeitos colaterais;
- Orientação sobre as técnicas não farmacológicas, incluindo redução do estresse, melhora do sono e terapia física;
- Compreensão de diferenças nos efeitos farmacodinâmicos dos agentes;
- Avaliação da influência da cultura (hábito de exercício, dieta), do uso de álcool ou fumo e da doença associada (obesidade, doença metabólica, insuficiência renal ou hepática) nos resultados do tratamento.

A administração de medicamentos sempre deve ser iniciada pela via oral, com o cuidado de não se associarem fármacos com o mesmo mecanismo de ação. A escolha do agente deve se basear nas características farmacocinéticas e farmacodinâmicas, considerando-se a experiência clínica, os riscos de efeitos colaterais, dependência física, abuso ou risco relacionado a uma dose excessiva. Além disso, é importante avaliar as contraindicações em determinadas doenças ou a possibilidade de o agente escolhido ser também eficaz no tratamento de depressão, ansiedade ou insônia. A combinação de fármacos pode promover efeito aditivo e sinérgico. É preciso lembrar dos efeitos colaterais, dos riscos de interação medicamentosa e do custo³⁶.

O tratamento da dor neuropática requer o emprego de fármacos que reduzam a hiperexcitabilidade neuronal através das seguintes ações³⁷:

- Bloqueio de canais de sódio e de cálcio;
- Aumento da transmissão gabaérgica;
- Inibição da liberação do glutamato;
- Inibição da formação do óxido nítrico;
- Aumento da ação serotoninérgica.

A eficácia clínica de diferentes opções terapêuticas pode ser comparada ao se calcular o número necessário para tratar (NNT), que é o número de pacientes a receber determinado fármaco, a fim de se obter uma redução de 50% da intensidade da dor em um paciente. Quanto menor for o NNT, melhor será a eficácia do medicamento. De outra maneira, o NNH (*number needed to harm*) indica quantos pacientes seriam necessários para se obter efeito colateral maior ou menor em um paciente. Nesse contexto, as medicações adequadas ao tratamento da dor neuropática devem ter NNT entre dois e seis⁵⁰. São considerados fármacos de:

- **Primeira linha**, se a eficácia para dor neuropática tiver sido estabelecida em diversos estudos clínicos randomizados (grau A de recomendação) e os resultados se mostrarem consistentes com a experiência clínica dos autores;
- **Segunda linha**, se a eficácia na dor neuropática for estabelecida em diversos estudos clínicos randomizados (grau A de recomendação), mas houve reservas acerca do uso da medicação em relação às medica-

ções de primeira linha com base na experiência clínica dos autores;

- **Terceira linha**, se, em apenas um estudo clínico randomizado, houve eficácia, ou se os resultados de dois ou mais estudos clínicos randomizados se mostraram inconsistentes (grau B de recomendação), mas os autores acreditam que, em circunstâncias selecionadas, a medicação pode ser uma opção razoável de tratamento.

Essas diretrizes de consenso não foram propostas para aplicação a pacientes pediátricos e com neuralgia de trigêmeo. Muitos pacientes tratados com uma única medicação eficaz não obtêm alívio satisfatório da dor e podem se beneficiar do uso de combinação de medicações eficazes⁵¹.

FÁRMACOS DE PRIMEIRA LINHA

Antidepressivos com inibição da recaptação de noradrenalina e serotonina

Os antidepressivos tricíclicos são eficazes para vários tipos diferentes de dor neuropática. Apresentam os menores valores para NNT e são indicados, assim como os inibidores seletivos de recaptação da serotonina e de noradrenalina (IRSN), como fármacos de primeira linha, com recomendação A (com base em vários estudos controlados, aleatórios e encobertos)^{36,39,40,42-45}.

A eficácia dos tricíclicos tem sido bem documentada em uma variedade de estudos clínicos no tratamento da dor neuropática⁵²⁻⁵⁷. Particularmente, a amitriptilina é eficaz para neuropatia diabética e neuralgia pós-herpética e pode ser benéfica para outras síndromes dolorosas neuropáticas, mas é preciso usá-la com cautela em pacientes que correm o risco de sofrer efeitos adversos⁵⁸.

Nas polineuropatias, o NNT de antidepressivos tricíclicos é de cerca de dois⁵⁹. Na neuralgia pós-herpética o NNT é de 2,5^{38,39}. O NNT independente da síndrome é de 2-3 para os tricíclicos⁶⁰.

Considera-se que a dose efetiva de amitriptilina seja de 25-75 mg.dia⁻¹⁶⁰. A dose de nortriptilina habitualmente utilizada é de 25-150 mg.dia⁻¹⁶⁰. As aminas secundárias (nortriptilina ou desipramina) causam menos efeitos adversos. Os efeitos adversos incluem boca seca, hipotensão ortostática, sonolência, taquicardia, constipação e retenção urinária.

A duloxetine e a venlafaxina são inibidores seletivos da recaptação de serotonina e noradrenalina (ISRSN). Há menor efeito anticolinérgico e risco cardiovascular.

A duloxetine é eficaz para neuropatia periférica diabética. Pode ser usada na dose de 30 a 120 mg.dia⁻¹, e náusea é o efeito colateral comum³⁶. Causa sonolência, tontura, fadiga, insônia, dor de cabeça, disfunção sexual e hipertensão arterial⁶¹.

A venlafaxina é eficaz na neuropatia periférica diabética dolorosa e nas polineuropatias dolorosas de diferentes origens, mas não na neuralgia pós-herpética. O NNT para ven-

lafaxina na dose de 150-225 mg para dor de polineuropatia periférica é de cerca de 4,5-5,0⁶⁰. A venlafaxina pode causar anormalidades de condução cardíaca, aumento da pressão arterial e hipotensão ortostática.

Ligantes alfa2-delta do canal de cálcio (gabapentina e pregabalina)

A gabapentina e a pregabalina têm sido bem utilizadas na neuralgia pós-herpética e na neuropatia diabética, aliviando a dor, e são consideradas agentes de primeira linha no tratamento da dor neuropática. Agem em canais de cálcio dependentes de voltagem na subunidade alfa2-delta e inibem a liberação de neurotransmissores. Em trabalhos com gabapentina em doses que não ultrapassam 2.400 mg.dia⁻¹, o NNT é de cerca de quatro⁶².

A eficácia e a tolerabilidade da pregabalina parecem semelhantes às da gabapentina. Pode-se usar uma dose de 150 mg.dia⁻¹, que depois é titulada até 300 mg.dia⁻¹, após uma ou duas semanas. Para os pacientes que toleram 300 mg.dia⁻¹, mas que têm alívio insuficiente da dor, a dose pode ser titulada a mais, em até 600 mg.dia⁻¹. O tempo necessário para se titular até uma dose total é menor que para gabapentina⁵¹. O NNT da pregabalina para neuropatia diabética e neuralgia pós-herpética, com doses variando de 150 a 600 mg, foi de cerca de quatro. Pode haver sonolência, tontura e sedação^{36,37}.

ANESTÉSICOS LOCAIS

A infusão de lidocaína por via venosa é indicada para o alívio de dor neuropática de diferentes causas com efeito adequado⁶³⁻⁶⁵. Pode ser utilizada em associação com fármacos sistêmicos.

O NNT de adesivos de lidocaína é de 4,4 no tratamento da neuralgia pós-herpética^{60,65}. O adesivo também é útil no caso de outras síndromes dolorosas neuropáticas⁶⁵. A lidocaína tópica é mais apropriada na dor bem localizada⁶⁶.

FÁRMACOS DE SEGUNDA LINHA

Podem ser considerados de primeira linha em determinadas circunstâncias.

O tramadol e os opioides são eficazes em pacientes com tipos diferentes de dor neuropática. Quanto à segurança de longa duração no que diz respeito a medicações de primeira linha, são recomendados para os pacientes que não obtêm alívio com estas. Entretanto, essas medicações são recomendadas como tratamentos de primeira linha para os pacientes com dor neuropática aguda, dor neuropática decorrente de câncer e exacerbações episódicas de dor neuropática intensa, assim como quando há necessidade de um alívio imediato da dor durante a titulação de uma das medicações de primeira linha.

Tramadol

O tramadol é eficaz em diversas síndromes dolorosas neuropáticas. É um fraco agonista de receptor opioide *mu* e inibe a recaptção de serotonina e noradrenalina na sinapse espinal. O abuso parece ser menor do que com os opioides. O tratamento com tramadol geralmente é iniciado com 50 mg, uma ou duas vezes ao dia, e depois é gradualmente aumentado, conforme necessário, até um máximo de 400 mg.dia⁻¹ ⁵¹.

Opioides

Os opioides promovem alívio da dor em diferentes tipos da dor neuropática, com eficácia semelhante à de antidepressivos tricíclicos e gabapentina. No entanto, em função das preocupações quanto à segurança no longo prazo, incluindo os riscos de hipogonadismo, alterações imunológicas e mau uso ou abuso de opioides, eles não são recomendados para uso rotineiro em primeira linha. Podem ser utilizados durante a titulação de fármacos de primeira linha. É preciso lembrar das regras gerais de administração de opioides para dor crônica não oncológica.

Para neuralgia pós-herpética, o NNT da morfina é de 2,5 ⁴⁰. Com a oxiconona para neuralgia pós-herpética e para neuropatia diabética, o NNT é de 2,6 ⁴⁰. A metadona pode ser utilizada por tempo prolongado com maior tranquilidade, por apresentar menor risco de induzir à dependência ou à tolerância e oferecer ação no nível de receptor NMDA (N-metil-D-aspartato).

Pacientes com antecedente pessoal e familiar de abuso de substâncias têm mais probabilidade de mau uso e abuso de opioides. Esse risco deve ser considerado antes de o tratamento com um analgésico opioide ter início ⁵¹. Os opioides podem provocar hipotensão ou hipertensão, palpitações e bradicardia sinusal, além de hipotensão ortostática. A metadona pode prolongar o intervalo QT ⁶¹.

FÁRMACOS DE TERCEIRA LINHA

Os fármacos se mostraram eficazes para dor neuropática em estudo clínico randomizado isolado ou não, de forma consistente, em vários estudos clínicos randomizados. Estas medicações são indicadas para pacientes que não toleram ou que não obtêm alívio adequado com medicações de primeira e segunda linha. Incluem ⁵¹:

- Antidepressivos: bupropiona, citalopram e paroxetina;
- Anticonvulsivantes: carbamazepina, lamotrigina, oxcarbazepina, topiramato e ácido valproico;
- Capsaicina;
- Dextrometorfano;
- Memantina;
- Mexiletina.

ANTIDEPRESSIVOS

O NNT de inibidores seletivos da recaptção de serotonina para dor neuropática é de cerca de sete ^{38,60}.

ANTICONVULSIVANTES

A carbamazepina está indicada, principalmente, no caso de dores localizadas na cabeça e no pescoço. É o fármaco de primeira linha para neuralgia do trigêmeo. Em estudo de pacientes com neuropatia diabética, o NNT foi de cerca de dois, com dose de 200 a 600 mg ³⁸.

A oxcarbazepina pode ser uma alternativa quando há intolerância à carbamazepina, pois apresenta atividade analgésica semelhante, com menor efeito colateral. Alguns autores, em estudos controlados, obtiveram analgesia com lamotrigina no tratamento da neuralgia pós-herpética e com oxcarbazepina em diversos tipos de dor neuropática. O NNT na neuralgia de trigêmeo em doses até 400 mg.dia foi de cerca de dois e, na neuropatia diabética, de quatro ³⁸.

Em relação ao topiramato, os resultados em dor neuropática são controversos. Existem estudos em neuropatia diabética com NNT de cerca de sete ³⁸.

Outros anticonvulsivantes, como, por exemplo, ácido valproico e hidantoína, são pouco utilizados na prática clínica. Alguns autores utilizaram hidantoína na neuropatia diabética, encontrando NNT de cerca de dois ⁶⁷. Estudos com valproato são controversos, mas há relatos de eficácia na neuropatia diabética e na neuralgia pós-herpética com doses de até 1.200 mg. O maior problema do emprego dos anticonvulsivantes é a tolerabilidade. Esses fármacos provocam sonolência, tontura, ataxia, distúrbios gastrintestinais, fadiga, anorexia, náuseas, vômitos, alterações cutâneas, disfunção cognitiva, hepática, cardíaca, renal e hematológica ⁴¹.

OUTROS

Outros fármacos que podem ser eficazes no alívio da dor neuropática são os bloqueadores de receptores NMDA (cetamina), os agonistas adrenérgicos- α_2 (clonidina, dexmedetomidina), os anticolinérgicos (prostigmine), os canabíoides e os inibidores das encefalinases ⁶⁸. Nenhum desses fármacos, contudo, é recomendado isoladamente e, além de provocar efeitos adversos, não são validados por ensaios clínicos bem controlados. A capsaicina é bem indicada na neuropatia diabética ou pós-herpética, com NNT de 6,7 ⁴⁰.

Os fármacos novos devem ser testados um de cada vez. No uso prolongado, deve-se usar a menor dose eficaz de cada fármaco ⁶¹.

PERSPECTIVAS

Há perspectiva de se descobrirem novos agentes, como bloqueadores seletivos de locais específicos nos receptores NMDA, de canais de sódio e de cálcio. Na área biomolecular,

outros fármacos poderão ser desenvolvidos: os bloqueadores de citocinas, de fatores tróficos e de seus receptores, bloqueadores de moléculas tradutoras de sinais e imunoterapia. Esse desafio, seguramente, contribuirá para a melhora e a reabilitação física e social de inúmeras pessoas que sofrem de dor crônica.

REFERÊNCIAS / REFERENCES

- Martyn CN, Hughes RA – Epidemiology of peripheral neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psy*, 1997;62:310-318.
- Barohn RJ – Approach to peripheral neuropathy and neuropathy. *Semin Neurol*, 1998;18:7-18.
- Rosenberg NR, Portegies P, de Visser M et al. – Diagnostic investigation of patients with chronic polyneuropathy: evaluation of a clinical guideline. *J Neurol Neurosurg Psy*, 2001;71:205-209.
- Stojkovic T – Peripheral neuropathies: the rational diagnostic process. *Rev Med Intern*, 2006;27:302-312.
- Cornell RS, Ducic I – Painful diabetic neuropathy. *Clin Podiatr Med Surg*, 2008;25:347-360.
- Edwards JL, Vincent AM, Cheng HT et al. – Diabetic neuropathy: mechanisms to management. *Pharmacol Ther*, 2008;120:1-34.
- Delalande S, de Seze J, Fauchais AL et al. – Neurological manifestations in primary Sjögren syndrome: a study of 82 patients. *Medicine*, 2004;83:280-291.
- Mauermann ML, Burns TM – Pearls and oysters: evaluation of peripheral neuropathies. *Neurology*, 2009;72:28-31.
- Rocha AC, Krachete DC, LEMONICA L et al. – Dor: Aspectos Atuais da sensibilização periférica e central. *Rev Bras Anestesiologia*, 2007;57(1):94-105.
- Krachete DC, Gozzani JL, Krachete AC – Dor neuropática- aspectos neuroquímicos. *Rev Bras Anestesiologia*, 2008;58(5):498-505.
- Jensen TS, Baron R – Translation of symptoms and signs into mechanisms in neuropathic pain. *Pain*, 2003;102:1-8.
- Horowitz SH – The diagnostic workup of patients with neuropathic pain. *Anesthesiol Clin*, 2007;25(4):699-708.
- Rasmussen PV, Sindrup SH, Jensen TS et al. – Symptoms and signs in patients with suspected neuropathic pain. *Pain*, 2004;110(1-2):461-469.
- Bennett MI, Attal N, Backonja MM et al. – Using screening tools to identify neuropathic pain. *Pain*, 2007;127:199-203.
- Bennett MI, Smith BH, Torrance N et al. – Can pain be more or less neuropathic? Comparison of symptom assessment tools with ratings of certainty by clinicians. *Pain*, 2006;122(3):289-294.
- Vallat JM, Magy L – Peripheral neuropathies: an overview. *EMC-Neuro*, 2005;2:175-181.
- Pascuzzi RM – Peripheral neuropathy. *Med Clin N Am*, 2009;90:317-342.
- Perrot S, Trèves R – Les douleurs neuropathiques en rhumatologie. *Rev Rhum*, 2002;69:961-970.
- Cruccu G, Truin A – Tools for Assessing Neuropathic Pain. *PLoS Med*, 2009;6(4):e1000045.
- Garcia-Larrea L, Convers P, Magnin M et al. – Laser-evoked potential abnormalities in central pain patients: The influence of spontaneous and provoked pain. *Brain*, 2002;125:2766-2781.
- Treede RD, Lorenz J, Baumgärtner U – Clinical usefulness of laser-evoked potentials. *Neurophysiol Clin*, 2003;33:303-314.
- Lauria G, Cornblath DR, Johansson O et al. – EFNS guidelines on the use of skin biopsy in the diagnosis of peripheral neuropathy. *Eur J Neurol*, 2005;12:747-758.
- Cruccu G, Anand P, Attal N et al. – EFNS guidelines on neuropathic pain assessment. *Eur J Neurol*, 2004;11:153-162.
- Freyhagen R, Baron R, Gockel U et al. – PainDETECT: A new screening questionnaire to detect neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin*, 2006;22:911-1920.
- Bennett MI – The LANSS Pain Scale: The leads assessment of neuropathic symptoms and signs. *Pain*, 2001;92:147-157.
- Bouhassira D, Attal N, Alchaar H et al. – Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain*, 2005;114:29-36.
- Scholz J, Mannion RJ, Hord DE et al. – A novel tool for the assessment of pain: validation in low back pain. *PLoS Med* 2009;6(4):e1000047.
- Attal N, Fermanian C, Fermanian J et al. – Neuropathic pain: are there distinct subtypes depending on the aetiology or anatomical lesion? *Pain*, 2008;31;138:343-353.
- Nicolas G, Maisonobe T, Le Forestier N et al. – Proposed revised criteria for chronic inflammatory demyelinating neuropathy. *Muscle Nerve*, 2002;25:26-30.
- Pascuzzi RM – Peripheral neuropathy. *Med Clin N Am*, 2009;90:317-342.
- Low PA, Caskey PE, Tuck RR et al. – Quantative sudomotor axon reflex test in normal and neuropathic subjects. *Ann Neurol*, 1983;14:573-580.
- Shy ME – Charcot-Marie-Tooth disease: an update. *Curr Opin Neurol*, 2004;17:579-585.
- Plante-Bordeneuve V, Said G – Transthyretin related familial polyneuropathy. *Curr Opin Neurol*, 2000;13:569-573.
- Vallat JM – Biopsie nerveuse. Indications et données techniques. In: Bouche P, Leger JM, Vallat JM – Neuropathies périphériques. *Rueil-Malmaison: Doin*; 2003;87-90.
- Lacomis D – Clinical utility of peripheral nerve biopsy. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2005;5:41-47.
- Bohlega S, Alsaadi T, Amir A et al. – Guidelines for the pharmacological treatment of peripheral neuropathic pain: expert panel recommendations for the middle East region. *J Int Med Res*, 2010;38:295-317.
- Smith HS, Sang CN – The evolving nature of neuropathic pain: Individualizing treatment. *Eur J Pain*, 2002;6:13-18.
- Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ et al. – Algorithm for neuropathic pain treatment: An evidence based proposal. *Pain*, 2005;118:289-305.
- O'Connor AB, Dworkin RH – Treatment of neuropathic pain: an overview of recent guidelines. *Am J Med*, 2009;122:S22-32.
- Finnerup NB, Otto M, Jensen TS et al. – An evidence-based algorithm for the treatment of neuropathic pain. *Med Gen Med*, 2007;9(2):36.
- Pappagallo M – Newer antiepileptic drugs: Possible uses in the treatment of neuropathic pain and migraine. *Clin Ther*, 2003;25:2506-2538.
- Dworkin RH – Introduction: recommendations for the diagnosis, assessment, and treatment of neuropathic pain. *Am J Med*, 2009;122(10):S1-2.
- Jensen TS, Finnerup NB – Neuropathic pain treatment: a further step forward. *Lancet*, 2009;374(9697):1218-1219.
- Jensen TS, Madsen CS, Finnerup NB – Pharmacology and treatment of neuropathic pains. *Curr Opin Neurol*, 2009;22(5):467-474.
- Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M et al. – Review and recommendations. Pharmacologic management of neuropathic pain: Evidence-based recommendations. *Pain*, 2007;132:237-251.
- McQuay HJ, Tramer M, Nye BA et al. – A systematic review of antidepressants in neuropathic pain. *Pain*, 1996;68:217-227.
- Chong MS, Bajwa ZH – Diagnosis and treatment of neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage*, 2003;25:S4-S11.
- Rowbotham M, Harden N, Stacey B et al. – Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: A randomized controlled trial. *JAMA*, 1998;280:1837-1842.
- Tasker RR – Central pain states. In: Loeser JD - Bonicas management of pains. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001;433-457.
- McQuay HJ, Moore RA – Using numerical results from systematic reviews in clinical practice. *Ann Intern Med*, 1997;126:712-720.
- Dworkin RH, O'Connor AB, Audette J et al. – Recomendações para o Tratamento Farmacológico da Dor Neuropática: Visão Global e Atualização da Literatura. *Mayo Clin Proc*, 2010;85:S3-S14.
- Guido M – The use of antidepressants in the treatment of chronic pain. *Drugs*, 1991;42:730-748.

53. Bryson HM, Wilde MI – Amitriptyline a review of its pharmacological properties and therapeutic use in chronic pain states. *Drugs Aging*, 1996;8(6):459-476.
54. Maizels M, Mccarber B – Antidepressants and antiepileptic drugs for chronic non-cancer pain. *Am Fam Physician*, 2005;71:483-490.
55. Ashina S, Bendtsen L, Jensen R – Analgesic effect of amitriptyline in chronic tension-type headache is not directly related to serotonin reuptake inhibition. *Pain*, 2004;108:108-114.
56. Ray WA, Meredith S, Thapa PB et al. – Cyclic antidepressants and the risk of sudden cardiac death. *Clin Pharmacol Ther*, 2004;75:234-241.
57. Cayley WE – Antidepressants for the treatment of neuropathic pain. *Am Fam Phys*, 2006;73(11):1933-2011.
58. Frommer DA, Kulig KW, Marx JA et al. – Tricyclic antidepressant overdose. *JAMA*, 1987;257:521-526.
59. Sindrup SH, Otto M, Finnerup NB et al. – Antidepressants in the treatment of neuropathic pain. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2005;96:399-404.
60. Kalso E – Pharmacological Management of Pain: Anticonvulsants, antidepressants, and adjuvants analgesics. *Pain- An Updated Review: Refresher Course Syllabus*, IASP Press, Seattle, 2005;19-29.
61. Haanpaa ML, Gourlay GK, Kent JL et al. – Considerações para pacientes com dor neuropática e outras morbidades médicas. *Mayo Clin Proc*, 2010;85(3)(suppl):S15-S25.
62. Rice AS, Maton S – Gabapentin in postherpetic neuralgia: a randomised, double blind, placebo controlled study. *Pain*, 2001;94:215-224.
63. Attal N, Rouaud J, Brasseur L et al. – Systemic lidocaine in pain due to nerve injury and predictors of response. *Neurology*, 2004;62:218-225.
64. Finnerup NB, Sorensen FB, Johannesen IL et al. – Intravenous lidocaine relieves spinal cord injury pain. *Anesthesiology*, 2005;102:1023-1230.
65. Rowbotham MC, Davies PS, Verkempinck C et al. – Lidocaine patch: double-blind controlled study of a new treatment method for postherpetic neuralgia. *Pain*, 1996;65:39-44.
66. Galer BS, Jensen MP, Ma T et al. – The lidocaine patch 5% effectively treats efficacy study with use of the neuropathic pain scale. *Clin J Pain*, 2002;18:297-301.
67. McCleane G – Intravenous infusion of phenytoin relieves neuropathic pain: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, crossover study. *Anesth Analg*, 1999;89:985-988.
68. LoGrasso P, McKelvy J – Advances in pain therapeutics. *Curr Opin Chem Biol*, 2003;7:452-456.

Resumen: Kraychete DC, Sakata RK – Neuropatías Periféricas Dolorosas.

Justificativa y objetivos: Las neuropatías dolorosas son comunes y muchas veces, de difícil tratamiento. El objetivo de este texto fue hacer una revisión para facilitar el diagnóstico y el alivio del dolor.

Contenido: Fueron descritas la clasificación, las causas, el tipo de fibra involucrada, las manifestaciones, el diagnóstico, los exámenes complementarios, los cuestionarios usados para el diagnóstico y los tratamientos.

Conclusiones: El tema es muy amplio y envuelve diversas causas y tratamientos que muchas veces deben ser asociados con el control adecuado del dolor.

Descriptor: DOLOR: Neuropática; TÉCNICAS DE MEDICIÓN: Dolor.