

## Antidepressivos e o Tratamento da Dor Crônica

R. I. C. Pereira<sup>1</sup>, M.J.C. Cecarelli<sup>1</sup> & A. S. Oliveira<sup>2</sup>

Pereira R I C, Cecarelli M J B, Oliveira A S – Antidepressants and treatment of the chronic pain.

The treatment of chronic pain has deserved special attention in the last years. Chronic pain is always accompanied by emotional manifestations. Drugs previously utilized exclusively in Psychiatry, have now been successfully employed in the treatment of chronic pain. In this paper, the authors reviewed the literature in order to have data which justify the use of antidepressant drugs in the treatment of chronic pain. They present several studies which confirm their efficacy and discuss the possible mechanism of action of these drugs.

Key Words: PAIN: chronic, antidepressants

**A** dor humana é uma experiência que cursa com uma carga afetiva muito intensa. Dor e depressão compartilham muitos sintomas<sup>11</sup> como distúrbios do sono e apetite, fadiga, tensão emocional e irritabilidade, que sugerem, talvez, um mecanismo comum em sua etiopatogênese. Justifica-se, portanto, o emprego de drogas psicotrópicas como parte da sua terapêutica, principalmente em casos de dor crônica. Existem também razões para se supor que os antidepressivos atuem independentemente de seus efeitos psicológicos.

Este trabalho tem por objetivo levantar, na literatura, dados que justifiquem o uso de antidepressivos no tratamento da dor crônica, bem como os resultados obtidos.

### Histórico

Em 1960 Paoli<sup>18</sup> foi o primeiro a relatar o tratamento da dor crônica com antidepressivos tricíclicos, notando que havia uma melhora de depressão reativa que freqüentemente estava presente. Lopes Ibor<sup>14</sup> sugere que vários estados dolorosos nada mais são que depressões mascaradas.

Em 1979, Johanson<sup>9</sup> afirma existirem evidências

de um efeito analgésico dos antidepressivos tricíclicos e IMAO (Inibidores da Monoamino Oxidase), não mediado por sua ação antidepressiva. O início da analgesia com os antidepressivos tricíclicos em estados de dor crônica é mais rápido que o do efeito antidepressivo (3 a 7 dias para o primeiro e 14 a 21 dias para o segundo)<sup>16</sup>. Além disso, Watson em 1982 relata alívio da dor crônica com estas drogas, mesmo com ausência de resposta antidepressiva<sup>22</sup>.

### Mecanismo de ação

A descoberta de certos polipeptídeos endógenos tais como leu-encefalinas, metaencefalinas e endorfinas com atividade analgésica natural, levou alguns autores a sugerir que dor e depressão estão quimicamente ligados<sup>5,12</sup>. Existem também evidências de que a inibição da dor depende de níveis favoráveis de serotonina e talvez dopamina ou noradrenalina; e que a dor crônica depletaria os níveis cerebrais de serotonina<sup>5, 21</sup>.

Os antidepressivos e opiáceos têm demonstrado compartilhar alguns efeitos farmacológicos sobre a depressão e a dor. Experimentos em animais indicam que os antidepressivos são capazes de modular a informação nociceptiva processada no sistema nervoso central<sup>4</sup>. Existem também interações entre opiáceos e antidepressivos: a analgesia da morfina pode ser aumentada com a adição de antidepressivos<sup>15,20</sup>. Admite-se que ambos os efeitos, analgésico e antidepressivo, dos antidepressivos tricíclicos sejam causados por sua ação central sobre os neurotransmissores, particularmente dos sistemas de catecolaminas e indolaminas. Embora a maior parte das evidências estejam

1 Professor Assistente do Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas -SP

2 Professor Doutor do DA - FCM-UEC

Correspondência para Rosa Inês Costa Pereira  
Caixa Postal 6030  
13081- Campinas -SP

Recebido em 12 de junho de 1989  
Aceito para publicação em 26 de setembro de 1989  
© 1989, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

baseadas em experimentos animais utilizando modelos de dor aguda<sup>3</sup> estudos com pacientes de dor crônica também sugerem um envolvimento serotoninérgico<sup>9</sup>.

Segundo Feinmann<sup>5</sup> existem três explicações possíveis sobre os mecanismos do alívio da dor pelos antidepressivos:

1. os antidepressivos são poderosos anestésicos locais e é possível que também tenham efeitos anticonvulsivantes devido à supressão da descarga neuronal. Assim a neuralgia pós herpética e outros estados de dor central resultante da desafferentação podem ser alterados pela natureza anticonvulsivante da droga antidepressiva;

2. pode haver um mecanismo bioquímico comum tanto para a depressão como para a dor. Sternbach sugere que um "turnover" baixo de serotonina pode levar a uma hipersensibilidade à dor e depressão. A percepção à dor pode ser reduzida dando-se precursores de serotonina, tais como L-triptofano, que potencializa os opiáceos endógenos, enquanto que a reserpina que diminui a noradrenalina e a serotonina cerebral aumenta a reação à dor e acelera a tolerância à morfina. É amplamente aceito que os antidepressivos tricíclicos podem inibir a recaptação neuronal das aminas cerebrais, potencializando suas ações atra-

vés de um aumento da concentração local destes neurotransmissores. Também os IMAO aumentam a quantidade disponível de catecolaminas e 5-hidroxitriptamina (5-HT). A administração prolongada de antidepressivos tricíclicos ou IMAO provoca algumas alterações adaptativas, quais sejam desensibilização dos receptores alfa<sub>2</sub>-adrenérgicos pré-sinápticos. Este fenômeno parece estar relacionado com sua atividade antidepressiva<sup>7</sup>. Existe, contudo, na literatura atual, uma forte tendência a afirmar que o alívio da dor ocorre independentemente de qualquer alteração do humor;

3. finalmente as endorfinas e as encefalinas podem estar envolvidas. As aminas citadas mostram ter efeitos moduladores tanto positivos como negativos sobre a atividade analgésica da morfina. Assim, injeções de serotonina diretamente no cérebro aumentam, enquanto que injeções de noradrenalina atenuam os efeitos de analgésicos tipo morfina.

Whitlock sugere que o alívio de dor é claramente mediado pelos antidepressivos e endorfinas, admitindo que o aumento de serotonina disponível, desencadeado pelos antidepressivos, seja suficiente para aumentar a ação dos opiáceos endógenos e assim aliviar a percepção da dor<sup>12</sup>.

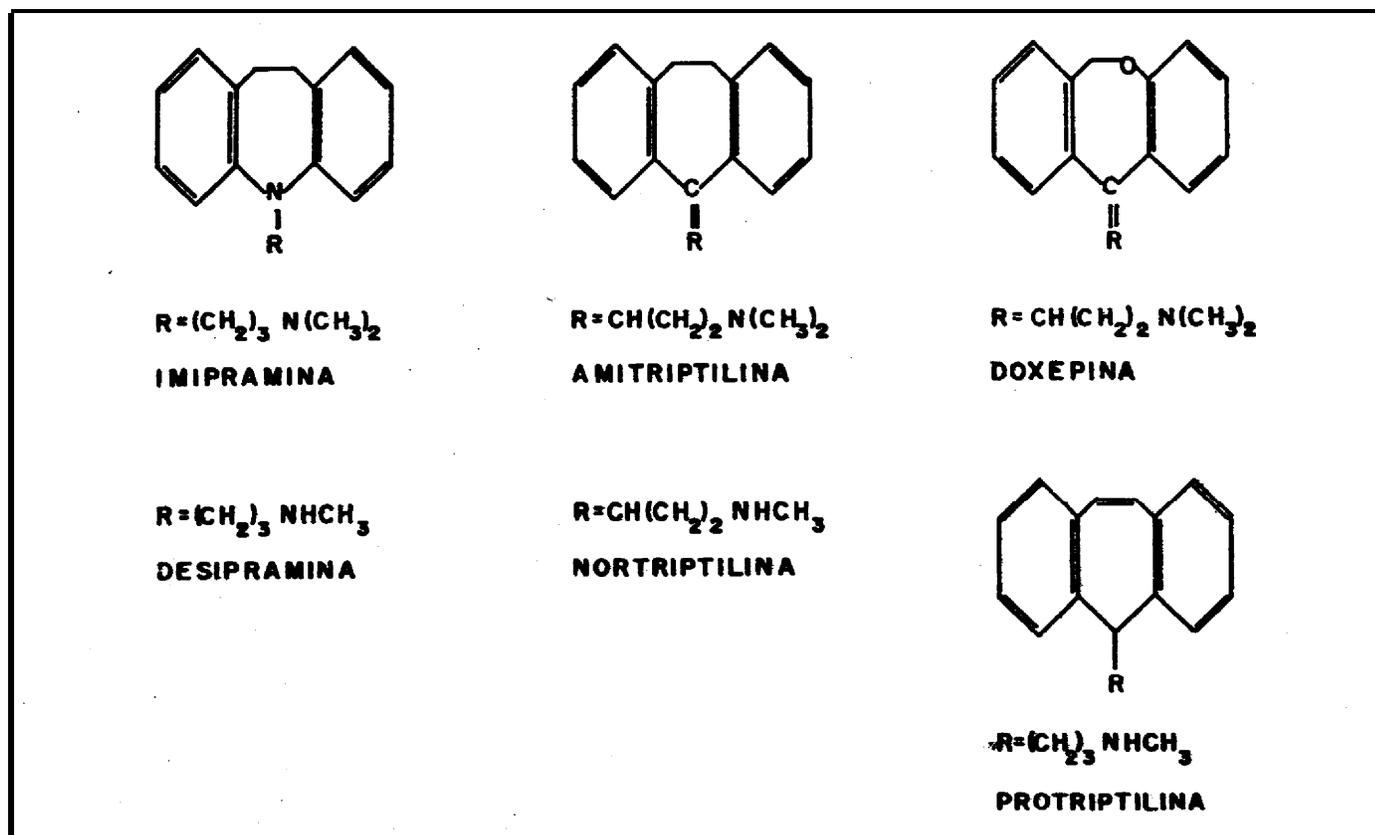


Fig.1 Estrutura química de alguns compostos tricíclicos

## Propriedades Farmacológicas

## 1. Estrutura química

A imipramina e a amitriptilina são, ambas, drogas protótipos da classe bem como as mais utilizadas clinicamente. A estrutura química dos tricíclicos é mostrada na Figura 1. Ambos os compostos são aminas terciárias e seus metabólitos monodesmetilados, desipramina e nortriptilina respectivamente, possuem atividade farmacológica sendo também usados clinicamente, porém com menos aceitação que os compostos de origem. Estes últimos são chamados aminas secundárias. A doxepina e aprotriptilina diferem em pequenas modificações no anel tricíclico.

## 2. Ações farmacológicas

Os antidepressivos tricíclicos possuem, em graus variados, três ações farmacológicas principais. Em primeiro lugar, são sedativos e não estimulantes. O tipo de sedação lembra as fenotiazinas e não os benzodiazepínicos. As aminas terciárias são mais sedativas que as secundárias. Em segundo lugar, os tricíclicos possuem uma ação anticolinérgica tanto central como periférica. Estas ações causam os efeitos indesejáveis mais comuns destas drogas. Em terceiro lugar os tricíclicos bloqueiam "a bomba amina" ou seja o sistema de transporte ativo localizado na terminação nervosa pré-sináptica, que recaptura as aminas neurotransmissoras liberadas. Esta ação sobre a "bomba amina" estaria relacionada aos efeitos antidepressivos. A ação dos tricíclicos na bomba amina não é a mesma para todos os compostos. Estudos farmacológicos indicam que as aminas terciárias bloqueiam mais fortemente a bomba de serotonina enquanto que as aminas secundárias bloqueiam seletivamente a bomba de noradrenali-

na. Estas diferenças são apreciadas na Tabela I.

## 3. Cinética e metabolismo

Os tricíclicos são metabolizados por duas grandes vias: transformação do núcleo tricíclico e alteração da cadeia alifática. A primeira via envolve a hidroxilação do anel e conjugação com o ácido glicurônico. A segunda envolve a desmetilação do nitrogênio.

Os tricíclicos possuem uma biodisponibilidade muito lenta e variável quando ingeridos por via oral. Primeiro sofrem metabolização hepática e, segundo, ligam-se às proteínas plasmáticas em cerca de 90%.

A Tabela II resume as propriedades farmacocinéticas dos vários tricíclicos.

## Indicações

Correntemente só duas indicações para antidepressivos tricíclicos são aprovados pela FDA (Food and Drug Administration) nos Estados Unidos. Uma delas é a depressão (seu maior uso) e a outra é a enurese. Porém, nas clínicas de dor têm-se usado tricíclicos com sucesso.

Nos pacientes cancerosos com dor crônica, os antidepressivos são usados para tratar a depressão

Tabela II – Características farmacocinéticas dos antidepressivos tricíclicos.

Droga	Biodisponibilidade %	Ligação protéica(%)	Meia vida plasmática(horas)
Imipramina	29 – 77	76 – 96	9 – 24
Amitriptilina		82 – 96	17 – 40
Desipramina		73 – 92	14 – 76
Nortriptilina	46 – 79	93 – 95	18 – 93
Protriptilina			54 – 196

\* Modificado de Hollister, 1978.

Tabela I – Resumo das diferenças farmacológicas entre seis antidepressivos tricíclicos.

Droga	Sedação	Efeitos anticolinérgicos	Bloqueio de bomba amina	
			Serotonina	Noradrenalina
Imipramina	++	++	++	+ +
Amitriptilina	++++	+++	+ + +	+
Desipramina	+	+	o	+++
Nortriptilina	++	++	+	++
Doxepina	+++	+++	?	?
Protriptilina	o	++	?	?

o – nenhum

\* Adaptado de Hollister, 1978

+ leve

++ moderado

+++ forte

? desconhecido

que ocorre em número superior a 25% dos pacientes. Os antidepressivos também são usados a fim de aliviar as dores disestásicas, por desafeentação. Nestas situações os antidepressivos, notadamente a amitriptilina, produzem efeitos analgésicos em doses inferiores às usadas para tratamento da depressão. Caso as alterações psíquias não sejam valorizadas, a dor pode permanecer intratável.

Em uma revisão de 48 trabalhos Monks et al.<sup>16</sup> encontraram 52 estudos sobre o uso bem sucedido dos antidepressivos no tratamento da dor crônica. Os distúrbios tratados são apresentados na Tabela III. Contudo, a maioria destes trabalhos não se mostraram adequados, pois apresentavam erros de metodologia, isto é, não eram estudos controlados.

**Tabela III -Distúrbios tratados com antidepressivos.**

Distúrbios	Total de estudos
A - Tricíclicos	
Artrite	7
Neuropatia diabética	3
Lombalgia	3
Enxaqueca	4
Misto	8
Neurológico misto	4
Disfunção miofacial	1
Neoplásicos	7
Neuralgia pós-herpética	5
Neuralgia do trigêmeo	1
Síndrome do ombro doloroso	1
Origem psicológica*	4
Cefaléia tensional	5
B- IMAO	2

Adaptado de Monks,1985

*\*Como dor de origem psicológica subentende-se desordens on-de não se encontram danos estruturais e a ansiedade e depressão antecedem, ou pelo menos coincidem, com o início da dor atípica.*

Já na Tabela IV estão apresentados estudos controlados. Somente em dois casos os antidepressivos não foram superiores ao placebo no alívio da dor (casos de lombalgia). A imipramina foi empregada em caso de osteoartrite crônica e artrite reumatóide, e a amitriptilina para enxaqueca e cefaléia tensional crônica.

A fenelzina ( IMAO) apresentou resultados favoráveis na dor crônica de origem psicológica (dor facial atípica) tanto em estudo controlado, como em outro não controlado. Mais de 50% dos pacientes tiveram de moderado a total alívio da

dor e diminuíram ou assaram o uso de analgésicos. Infelizmente o seguimento dos pacientes nesses estudos foi por tempo limitado (50% menos de um mês, 73% menos de três meses).

**Tabela IV -Antidepressivos: estudos adequadamente controlados**

Distúrbio	Droga	Positivo	Negativo
Artrite	Dibenzepina	1	—
	Imipramina	2	—
Neuropatia diabética	Amitriptilina	1	—
	Imipramina	2	—
Lombalgia	Amitriptilina		1
	Clomipramina	1	—
	Imipramina		1
Enxaqueca	Imipramina	1	—
Neoplasia	Imipramina	1	—
Origem psicológica	Amitriptilina	1	—
	Doxepina	1	—
	Fenelzina	1	—
Neuralgia pós-herpética	Amitriptilina	1	—
Cefaléia tensional	Amitriptilina	2	—

\*Adaptado de Monks,1985.

### Efeitos colaterais

Os efeitos adversos com os antidepressivos incluem efeitos autonômicos anticolinérgicos, reações alérgicas e de hipersensibilidade, problemas cardiovasculares e dos sistema nervoso central, síndrome de abstinência, ganho de peso, sobredose e interação de drogas. Ainda não são bem conhecidos os efeitos colaterais durante a gravidez ou lactação.

1. Os efeitos autonômicos anticolinérgicos são geralmente transitórios boca seca, palpitações, diminuição da acomodação visual, constipação<sup>6</sup>; mas podem ocasionalmente ser mais sérios hipotensão postural, perda da consciência, agravamento de glaucoma de ângulo fechado, retenção urinária e íleo paralítico. Existem mais riscos para o idoso, ou aqueles que fazem uso concomitante de outros agentes anticolinérgicos como neurolépticos e anti-Parkinsonianos. Pode ser necessária uma redução da dose ou a interrupção das outras drogas, ou mesmo ainda substituição por derivados que possuam menor efeito anticolinérgico (a Desipramina e a Maprotilina). Quanto mais idoso o paciente, maior é a tendência para apresentar

níveis plasmáticos e tissulares elevados para uma mesma dosagem. Isto se deve principalmente a, um decréscimo gradual na atividade das enzimas hepáticas responsáveis por seu metabolismo, bem como uma possível perda de massa hepática em relação ao peso corporal. Nos pacientes de meia idade o equilíbrio só é atingido após 5-10 dias de tratamento por causa da sua prolongada meia vida de eliminação (de 20 a 35 horas, na população em geral). Em pacientes com mais de 70 anos a meia vida cresce para 80 horas. Isto significa que estes pacientes só atingirão o equilíbrio plasmático em 2 a 3 semanas. Portanto, com doses terapêuticas usuais, tais pacientes desenvolverão níveis plasmáticos tissulares elevados<sup>17</sup>.

2. Reações alérgicas ou de hipersensibilidade como icterícia colestática, reações de pele e agranulocitose são bastantes incomuns, mas convém serem lembradas.

3. Sistema cardiovascular – é descrita hipotensão ortostática, provavelmente devida ao bloqueio alfa-adrenérgico periférico, além de discreta taquicardia sinusal. Podem surgir manifestações eletrocardiográficas, como inversão ou achatamento de onda T, e evidências de prolongamento no tempo de condução<sup>1</sup>. É descrito um efeito tipo quinidina, que associa alterações condutivas à depressão direta do miocárdio, podendo precipitar arritmias ventriculares graves em presença de bloqueio de ramo, ou potencializar outras drogas depressoras cardíacas.

4. Sistema nervoso central – vários efeitos adversos têm sido relatados (sedação, tremor, convulsão, insônia, exacerbação da mania ou esquizofrenia e delírio do tipo atropina). O velho é particularmente de alto risco, especialmente se houver dano cerebral prévio.

5. Interação medicamentosa – os antidepressivos potencializam os depressores do SNC (álcool, ansiolíticos, narcóticos) e outros anticolinérgicos; antagonizam certos antihipertensivos (metildopa e guanetidina), podendo produzir picos hipertensivos fatais juntamente com os IMAO.

6. Sobredose – uma sobredose de antidepressivos, isto é, mais de 2.000 mg, em dose única pode ser fatal. A tríade diagnóstica de uma sobredose é: coma, convulsões e arritmias cardíacas; mas o que chama mais a atenção são as arritmias e os distúrbios de condução. Deve-se tratar o paciente com 1 a 4 mg de fisostigmina que será, capaz de superficializar o coma e diminuir a arritmia. Outros sintomas de envenenamento incluem irritabilidade neuromuscular, delírio, hiperpirexia, hipotensão e paralisia da bexiga e do intestino. As arritmias cardíacas muitas vezes

podem levar à morte. Portanto, tais pacientes devem receber monitorização eficiente e constante. O uso de drogas antiarrítmias como a quinidina e procainamida está contra-indicado, mas a lidocaína e o propranolol podem ser usados com certa segurança. Deve-se monitorizar os gases arteriais, pH e eletrólitos para se evitar distúrbios metabólicos que agravariam a arritmia. Eventualmente pode ser necessária a instalação de marca-passo artificial<sup>8</sup>.

7. Síndrome de abstinência – leves reações de abstinência podem ser observadas após a interrupção abrupta de altas doses (300 mg ao dia de imipramina por dois meses). Portanto, recomenda-se a retirada gradual da droga.

Na revisão anteriormente citada pouquíssimos pacientes de dor crônica apresentaram efeitos adversos suficientemente severos para ocasionar a interrupção do tratamento<sup>16</sup>. Delírio apareceu em 13% e sonolência em 3 a 23%, estando geralmente associados com altas doses ou em combinação com neurolépticos. Nestes 52 estudos houve 1 enfarte agudo do miocárdio e 1 caso de suicídio em pacientes que tinham neoplasias avançadas. Embora se saiba muito pouco em relação aos efeitos adversos a longo prazo, um estudo recente com 46 pacientes deprimidos tratados por 2 até 10 anos não mostrou nenhum efeito colateral sério nem comprometimento intelectual, social, ou de outras funções.

Em relação aos IMAO, embora relativamente isentos de efeitos anticolinérgicos, podem causar: retenção urinária, hipotensão ortostática, reações hepatotóxicas severas, crises hipertensivas, interação com outras drogas. A longo prazo não se tem informação sobre o tratamento de dor crônica com IMAO.

### Esquema terapêutico

Após a indicação dos antidepressivos, o médico deve informar ao paciente sobre os benefícios esperados e os possíveis efeitos adversos. Após a obtenção do seu consentimento, devem-se realizar estudos sobre a função hepática e a contagem sangüínea. Deve ser realizado eletrocardiograma em pacientes idosos e naqueles com problemas cardiovasculares. Existem poucas evidências conclusivas de que a eficácia de uma droga seja comparativamente superior a outra, contudo, uma boa resposta no passado pode favorecer a sua escolha. Os efeitos colaterais devem também ser considerados quando da escolha da droga, por exemplo: o uso de antidepressivos com efeitos sedativos como a amitriptilina, doxepina ou imi-

pramina para pacientes com distúrbios do sono; ou a escolha de derivados com pouca ação anticolinérgica como a desipramina e a maprotilina para pacientes idosos com problemas cardiovasculares.

Administração inicial – nos pacientes com dor crônica de origem cancerosa a dose inicial varia de 10 a 25 mg, administrada em dose única, à noite, ao deitar. A dose deve ser aumentada lentamente até 50 ou 75 mg, notadamente nas dores cancerosas por desaferentação ou quando os pacientes continuam apresentando distúrbios de sono. Em pacientes que apresentem depressão grave, doses elevadas de 150-200 mg/dia podem ser necessárias. Na maioria dos relatos clínicos a dose terapêutica situa-se entre 50 a 150 mg ao dia, via oral (média de 70 mg)<sup>2,3</sup>. Existe na literatural<sup>19</sup> alguma evidência de que as dores de cabeça (enxaqueca, dor facial, cefaléia psicogênia, cefaléia tensional crônica) podem responder a doses baixas (10 a 25 mg ao dia). Em pacientes acima de 60 anos deve-se iniciar o esquema com doses baixas (10 mg ao dia), aumentando-se lenta e gradativamente até atingir 50 a 75 mg, que deve ser suficiente para obtenção de bons resultados. A administração parenteral de antidepressivos tem sido defendida por alguns autores que empregam a clomipramina venosa na dose de 25 a 50 mg ao dia durante 3 a 5 dias, com o paciente internado e após esse período passa-se às doses usuais por via oral.

Fase de manutenção – existem vários relatos clínicos sobre o emprego de antidepressivos por mais de 1 a 2 meses, contudo esses mesmos relatos não fornecem detalhes sobre o tratamento. Certos pacientes requerem o uso de tais drogas por tempo prolongado, variando de meses até anos, sendo que em muitos casos a dose é

semelhante à inicial. Na prática clínica usual, especialmente quando se empregam doses iniciais elevadas, pode-se conseguir uma redução gradativa dos níveis de manutenção um mês após a obtenção da resposta terapêutica máxima. Após 3 a 6 meses de remissão, deve-se tentar a retirada lenta da droga, observando-se o paciente para se detectar o reaparecimento da sintomatologia dolorosa ou sinais de depressão. Durante a fase de manutenção, uma dose única diária ao entardecer pode ser usada pela maioria dos pacientes para facilitar a aceitação, diminuir os efeitos adversos e promover o efeito hipnótico. Pacientes vulneráveis a desorientação noturna ou episódios de hipotensão postural devem continuar recebendo doses fracionadas. A falha do tratamento com um determinado tipo de droga, como por exemplo a clomipramina (serotoninérgica), pode se beneficiar com a substituição por outra como a maprotilina (catecolaminérgica).

## CONCLUSÕES

É importante reconhecer que o uso de drogas antidepressivas é somente uma das medidas adjuvantes na abordagem de distúrbios dolorosos, especialmente de evolução crônica. É necessária uma cuidadosa avaliação de todos os fatores, inclusive sociais e psicológicos que contribuam para as queixas de dor. Por isso é imprescindível que o paciente seja visto como um todo, por uma equipe multidisciplinar<sup>2</sup>. O emprego dos antidepressivos, ao invés de simplificar o tratamento da dor, abre-nos importantes linhas de pesquisa, quer para o conhecimento fisiológico da dor, quer para aspectos de somatização de problemas de ordem psicológica.

Pereira R I C, Cecarelli M J B, Oliveira A S – Antidepressivos e o tratamento da dor crônica.

O tratamento da dor crônica tem merecido especial atenção nos últimos tempos. Como a dor crônica sempre se acompanha de manifestações afetivas, drogas anteriormente utilizadas somente em psiquiatria têm sido agora empregadas com sucesso no tratamento. E feita uma revisão da literatura para levantar dados que justifiquem o emprego de agentes antidepressivos no tratamento desta entidade. Além de apresentar vários estudos que comprovam sua eficácia, são também questionados os possíveis mecanismos de ação.

Unitermos: DOR: crônica, antidepressivos

Pereira R I C, Cecarelli M J B, Oliveira A S – Antidepressivos y el tratamiento del dolor crónico.

El tratamiento del dolor crónico recibió atención especial merecida, en los últimos tiempos. Como el dolor crónico siempre se acompaña de manifestaciones afectivas, drogas anteriormente utilizadas solamente en psiquiatria son ahora empleadas con éxito en su tratamiento. Es hecha una revisión de la literatura para levantar datos que justifiquen el empleo de agentes antidepressivos en el tratamiento de esta entidad. Además de presentar varios estudios que comprueban su eficacia, son también cuestionados los posibles mecanismos de acción.

## REFERÊNCIAS

1. Baldessarini R - Drogas e tratamento de distúrbios psiquiátricos. Em Goodman e Gilman (eds.) - As bases farmacológicas da terapêutica. Ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 1985.
2. Bonica J J - Basic principles in managing chronic pain. Archives of Surgery, 1977; 112: 783-788.
3. Bourhis A, Boudouresque G, Pellet W et al. - Pain infirmity and psychotropic drugs in oncology. Pain, 1978; 5: 263-274.
4. Bromn B, Meier W, Scharein E - Imipramine reduces experimental pain. Pain, 1986; 25: 245-257.
5. Feinmann C - Pain relief by antidepressants: Possible modes of action. Pain, 1985; 23: 1-8.
6. Ganvir P, Beaumont G, Seldrup J - A comparative trial of clomipramine and placebo as adjunctive therapy in arthralgia. Journal of International Medical Research, 1988; 8 (suppl. 3): 60-66.
7. Goulay G K, Cherry D A, Cousins M J et al. - A controlled study of a serotonin reuptake blocker, zimelidine. in the Treatment of chronic pain. Pain, 1986; 25: 35-52.
8. Hollister L E - Drug therapy, tricyclic antidepressants. Part I e II. New England Journal of Medicine, 1978 229: 1106-1109 and 1168-1171.
9. Johansson F, Von Knorring L - A double-blind controlled study of a serotonin uptake inhibitor (Zimelidine) Versus placebo in chronic pain patients. Pain, 1979;7: 69-78.
10. Kellstein D E, Malseed R T, Goldstein F J - Contrasting effects of acute vs. chronic tricyclic antidepressant treatment on central morphine analgesia. Pain, 1984; 20: 323-334.
11. Krishnan K R R, France R D, Peton S et al. - Chronic pain and depression. I. Classification of depression in chronic low back pain patients. Pain, 1985; 22: 279-287.
12. Lee R, Spencer PSJ - Antidepressants and pain: A review of the pharmacological data supporting the use of certain tricyclics in chronic pain. Journal of International medical Research, 1977; 5(suppl. 1): 146-156.
13. Loesar J O - Herpes zoster and postherpetic neuralgia. Pain, 1986; 25: 149-164.
14. Lopez Ibor JJ - Masked depressions. British Journal of psychiatry, 1972; 120: 245-257.
15. Merskey H - Psychotropic drugs as analgesics. London Psychiatric Hospital, London.
16. Monks R, Merskey H - Psychotropic drugs In Melzack and Wall (eds.) The clinical book of pain, Churchill Livingstone, 1986; 526-537.
17. Nies A Robinson D S, Friedman M J et al. - Relationship between age and tricyclic antidepressant plasma levels Am J Psychiatry. 1977; 134: 790-793.
18. Paoli- F, Dacourt G, Cossa P - Note Préliminaire sur l'action de l'imipramine dans les états douloureux. Revue Neurologique, 1980, 102: 503-504.
19. Pilowsky I, Hallet E C, Basset D L - A controlled study of amitriptyline in the treatment of chronic pain. Pain, 1982; 14: 169-179.
20. Urban B J, France R D, Steinburger E K et al. - Long-term use of Narcotic/Antidepressant medication in the management of phantom limb pain. Pain, 1986; 24:191-196.
21. Ward N G, Bloom V L, Friedel R O - The effectiveness of tricyclic antidepressants in the treatment of coexisting pain and depression. Pain, 1979; 7: 331-341.
22. Watson C P, Evans R J, Read K et al. - Amitriptyline versus, placebo in post-herpetic neuralgia Neurology, 1982; 32: 671-673.
23. Watson C P, Evans R J, Watt U R et al. - Post-herpetic neuralgia: 208 cases. Pain, 1988; 35: 289-297.