

**CURSO DE ODONTOLOGIA**

Maiana de Oliveira Ferreira

**O MECANISMO DA DOR NEUROPÁTICA COM INTERVENÇÃO TERAPÊUTICA  
DA GABAPENTINA**

Santa Cruz do Sul

2015

Maiana de Oliveira Ferreira

**O MECANISMO DA DOR NEUROPÁTICA COM INTERVENÇÃO TERAPÊUTICA  
DA GABAPENTINA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à disciplina de trabalho de conclusão de curso, do Curso de Odontologia da Universidade de Santa Cruz do Sul- UNISC.

**Orientador:** Me. Carlos Augusto de Oliveira

Santa Cruz do Sul  
2015

Maiana de Oliveira Ferreira

**O MECANISMO DA DOR NEUROPÁTICA COM INTERVENÇÃO  
TERAPÊUTICA DA GABAPENTINA**

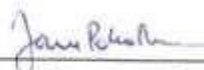
Esse trabalho foi submetido ao processo de avaliação por banca examinadora do Curso de Odontologia da Universidade de Santa Cruz do Sul-UNISC, como requisito para obtenção do título de Cirurgião Dentista.



*Me. Carlos Augusto da Cruz Oliveira*  
Professor Orientador



*Dr. Leo Kraether Neto*  
Professor Examinador



*Dra. Jane Dagmar Pollo Renner*  
Professora Examinadora

Santa Cruz do Sul  
2015

*“Dizem que a vida é para quem sabe viver, mas ninguém nasce pronto. A vida é para quem é corajoso o suficiente para se arriscar e humilde o bastante para aprender.”*

*Clarice Lispector*

## RESUMO

A dor neuropática é definida como dor decorrente de lesão ou disfunção do nervo pela presença de lesões ou doença no sistema somatossensorial, que altera sua estrutura e função, de modo que a dor ocorre espontaneamente e estímulos nocivos inócuos são patologicamente amplificados. A dor neuropática é conhecida como umas das condições dolorosas mais difíceis de distinguir e tratar. É particularmente complexa pela sua severidade, origem heterogênea, cronicidade e rejeição às terapias analgésicas convencionais. Esta revisão de literatura tem por objetivo elucidar como ocorre o mecanismo da dor neuropática e se a medicação gabapentina tem efeito terapêutico nesta algia. Nesta revisão de literatura foi consultada as bases de dados BIREME, PubMed, Portal de Periódicos CAPES, SciELO, nos idiomas inglês, espanhol no período janeiro de 2015 a novembro de 2015. Os estudos mencionados neste trabalho mostraram uma melhor compreensão dos mecanismos da dor neuropática, leva a uma melhor intervenção terapêutica. Assim, a gabapentina é eficiente em algumas dores neuropáticas de etiologias diversas, porém estudos longitudinais de maior relevância são necessários para melhor confirmar e esclarecer tal relação.

**Palavras-Chave:** dor crônica, percepção da dor, córtex somatossensorial, manejo da dor, anticonvulsivantes.

## ABSTRACT

The pain neuropathic is defined as a pain resulting from injury or dysfunction of the nerve by the presence of injuries or disease in the somatosensory system, what alters his structure and function, so that the pain takes place spontaneously and harmless harmful stimuli are pathologically amplified. The pain neuropathic is known how a few of the painful conditions most difficult to distinguish and to negotiate. It is particularly complex for his severity, heterogeneous origin, chronicity and rejection to the conventional analgesic therapies. This literature revision has because of elucidating objective as the mechanism of the pain takes place neuropathic and if the medication gabapentina has therapeutic effect in this *algia*. In this literature revision SciELO was consulted the bases of data BIREME, PubMed, CAPES portal news, in the english, spanish languages in the period in January of 2015 to November of 2015. The studies mentioned in this work showed that a better understanding of the mechanisms of the pain neuropathic leads to a better therapeutic intervention. Therefore, the gabapentina is efficient in some pains neuropáticas of etiologies many people, however longitudinal studies of bigger relevance are necessary better to confirm and to explain such a relation.

**Keyword:** chronic pain, pain perception, somatosensory cortex, pain management, anticonvulsants.

## Sumário

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>8</b>
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA .....</b>	<b>10</b>
<b>2.1 PROCESSAMENTO DA DOR.....</b>	<b>10</b>
<b>2.2 ETIOLOGIA E CARACTERÍSTICA CLÍNICA DA DOR NEUROPÁTICA.....</b>	<b>12</b>
<b>2.3 MECANISMOS DA DOR NEUROPÁTICA PERIFÉRICA.....</b>	<b>15</b>
<b>2.4 DOR NEUROPÁTICA NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL .....</b>	<b>21</b>
<b>2.5 TRATAMENTO.....</b>	<b>24</b>
<b>3 METODOLOGIA .....</b>	<b>35</b>
<b>3.1 TIPO DO ESTUDO .....</b>	<b>35</b>
<b>3.2 SELEÇÃO DO MATERIAL BIBLIOGRÁFICO .....</b>	<b>35</b>
<b>4 DISCUSSÃO .....</b>	<b>36</b>
<b>5 CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>41</b>
<b>REFERÊNCIA.....</b>	<b>42</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A dor é um fenômeno que ocorre quase que universalmente no ser humano, está continua a ser um problema de proporções epidêmicas na maioria dos países, especialmente a dor crônica (SESSLE, 2005).

O conhecimento da fisiopatologia da dor é uma importante ferramenta para o entendimento dos mecanismos desencadeantes dos processos dolorosos, sejam fisiológicos ou patológicos. Tais informações são essenciais para a instituição de uma analgesia eficiente, preventiva e multimodal, pois a síndrome dolorosa pode ser considerada uma doença, que gera alterações na homeostasia orgânica, o que por consequência implica em perda de qualidade de vida para o paciente (SESSLE, 2005; FONOFF, 2007; KLAUMANN; WOUK; SILLAS, 2008).

Uma variedade de influências genéticas, farmacológicas, biológicas e ambientais influenciam no início, manutenção, comportamento e na supressão da dor no organismo, o que torna uma experiência única para cada pessoa. Esta é complexa e multidimensional e constitui às esferas sensitiva-discriminativa, avaliativa-cognitiva, emocional e motivacional. Para poder entender de uma maneira mais correta quais são os mecanismos incluídos em cada tipo de dor, todos esses fatores são objetos de pesquisa, afim de chegar a uma terapêutica mais eficaz (JENSEN, 2001; SALTER, 2004; WOOLF, 2010, 2011).

A dor neuropática é desencadeada pela presença de lesões no sistema nervoso somatossensorial, como resultado ocorre dor espontânea e respostas a estímulos nocivos e inócuos, que são patologicamente amplificados. As teorias atuais sobre a dor neuropática, mostram que resultados positivos no tratamento não dependem só de fatores etiológicos ou dos sintomas, mas os mecanismos que ocorrem para produzir a dor. Esta abordagem exigirá um progresso substancial no entendimento da fisiopatologia da dor neuropática, e tratamentos eficazes voltados especificamente para os mecanismos (WOOLF; MANNION, 2000; NICHOLSON, 2000; BENNETT; SIMPSON, 2004).

A gabapentina tem sido eficaz em numerosos estudos clínicos e relatos de casos que avaliam a dor neuropática. É reputada hoje como uma alternativa importante na terapêutica desta sintomatologia, embora o seu mecanismo exato de ação não seja bem conhecido, está medicação inibi a atividade neuronal excitatória. Desta maneira, é importante estudar as vias de desenvolvimento desta dor e verificar qual o meio que justifica o uso deste medicamento para o tratamento desta dor (BACKONJA, 2002;



DICKENSON; MATTHEWS; SUZUKI, 2002; BENNETT; SIMPSON, 2004; PUBCHEN, 2015).

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Processamento da dor

O cérebro é o mais requintado dos órgãos do corpo humano, este é capaz de refletir a complexidade e o emaranhado do mundo ao nosso redor. Centro da inteligência, memória, consciência e linguagem, o cérebro controla, em colaboração com outras partes do encéfalo, as sensações e os órgãos efetores, ele é o ponto mais alto da evolução, o único órgão consciente da sua existência (SANTOS, 2011).

A dor é um dos sintomas psicofísicos mais frequentes dentro da medicina, é um fenômeno complexo, ligado ao ser, que nos permite considerá-la parte inerente da própria estrutura do indivíduo (OLIVEIRA; GABBAI, 1998).

A forma como os seres humanos agem e reagem a dor depende de um processamento neural complexo, organizado e discriminatório (SHERWOOD, 2011).

A via ascendente da dor rápida ou do trato neoespinotalâmico é iniciada por estímulos mecânicos ou térmicos, e principalmente utiliza neurônios de axônios rápidos (isto é, de grande diâmetro), as fibras A-delta (12-30 metros por segundo). Esta é a via que produz a sensação da dor aguda e bem localizada. O seu neurônio ocupa a lâmina I da medula espinhal e cruza imediatamente para o lado contrário, aí ascende na substância branca na região ântero-lateral até fazer sinapse principalmente no tálamo (núcleo ventral pósterolateral), mas também na formação reticular (BOURINET et al., 2005; CARTER, 2012).

Já a via lenta ou do trato paleoespinotalâmico é iniciada pelos fatores químicos, ela utiliza axônios lentos de diâmetro reduzido e velocidades de condução de apenas 0,5 a 2 m/s. Esta via produz dor mal localizada pelo indivíduo e contínua. O seu neurônio origina-se nas lâminas II e III do corno dorsal da medula então passam pela lâmina V cruzam pela comissura anterior da medula espinhal e ascende depois de cruzar para o lado oposto no trato ântero-lateral. Fazem sinapse na formação reticular, no colículo superior e na substância cinzenta periaquedutal (BOURINET et al., 2005; CARTER, 2012).

A dor mais significativa do ponto de vista terapêutico é quase sempre aquela que é produzida pela via lenta (SHERWOOD, 2011).

A via rápida produz apenas sensações de dor localizadas e de duração relativamente curta que permitem ao organismo afastar-se do agente nociceptivo, mas geralmente não é causa de síndromes em que a dor seja a principal preocupação terapêutica. A dor crônica tem origem quando os impulsos recebidos pela via lenta

são integrados na formação reticular do tronco cerebral e no tálamo, onde há percepção consciente vaga da dor (SHERWOOD, 2011).

As vias da dor no encéfalo ocorrem quando o tálamo envia os impulsos para o córtex somatossensorial e para o giro do cíngulo. No córtex-cíngulo é processada a qualidade emocional ou afetiva da dor (sistema límbico), enviando impulsos de volta para o córtex somatossensorial, é aí que se originam qualidades mais precisas, como tipo de dor, localização e ansiedade emocional (SESSLE, 2011).

O tálamo serve de estação retransmissora para processamento preliminar de impulsos sensoriais. Todos os impulsos sensoriais fazem sinapse no tálamo ao rumarem para o córtex, o tálamo faz a triagem de sinais insignificantes e encaminha impulsos importantes até áreas adequadas do córtex somatossensorial, bem como para outras regiões do cérebro (CARTER, 2012).

O córtex somatossensorial está localizado na parte anterior de cada lobo parietal, imediatamente atrás do sulco central. É o local do processamento cortical inicial e da percepção de impulso somestésico e proprioceptivo (SHERWOOD, 2011).

A simples conscientização de toque, pressão, temperatura ou dor é detectada pelo tálamo, mas o córtex somatossensorial vai além do mero reconhecimento das sensações à percepção sensorial mais completa. O tálamo torna consciente e o córtex somatossensorial localiza a fonte de impulso sensorial e percebe o nível de intensidade do estímulo (CODERRE et al., 1993).

O córtex somatossensorial, por sua vez, projeta esse impulso sensorial via fibras de massa branca, as áreas sensoriais superiores adjacentes, para ainda mais elaboração, análise e integração de informações sensoriais. Essa área superior é importante na percepção de padrões complexos de estímulos (CODERRE et al., 1993).

A dor crônica ocorre na ausência de ferimentos no tecido, em contrapartida, a dor aguda acompanha um ferimento periférico que atua como mecanismo protetor para avisar sobre lesões eminentes ou reais ao corpo (SESSLE, 2011).

A classificação das condições de dor crônica possui 3 grandes categorias: a dor nociceptiva, que ocorre como resultado de doença ou dano do tecido, mas na presença de um sistema nervoso sensorial funcionalmente intacto (por exemplo, osteoartrite); DN, que surge quando o próprio sistema nervoso é doente ou danificado (por exemplo, nevralgia pós-herpética); e dor crônica que ocorre sem fundamento conhecido somática (HAANPÄÄ et al., 2009).

Ambas utilizam as mesmas vias de transmissão do sistema nervoso, mas ocorre diferenças fisiológicas significativas nestes mecanismos, através do qual os processos do corpo resolvem os estímulos dolorosos (GALLUZZI, 2005).

A causa da DN reside no interior dos nervos, e seu significado clínico está relacionado com tais anormalidades, esta é sintomática de uma lesão estrutural do sistema nervoso periférico ou central (OKESON, 1998; GALLUZZI, 2005; OKESON, 2008).

A dor é a razão para 40% das visitas de paciente a consultórios médicos a cada ano, cerca de 20% destes doentes tiveram sua dor por mais de 6 meses. Devido à sua complexidade a dor crónica é um desafio de diagnóstico e gestão para o médico (HAANPÄÄ et al., 2009).

O diagnóstico é difícil porque esses diferentes tipos de dor podem ocorrer isoladamente ou em combinação no mesmo paciente, e até no mesmo local do corpo (HAANPÄÄ et al., 2009).

## **2.2 Etiologia e característica clínica da dor neuropática**

A Associação Internacional para o Estudo da Dor a define como “uma sensação desagradável com sofrimento emocional, associada com lesão tecidual real ou potencial, ou delineada em termos de tal lesão” (OLIVEIRA; GABBAI, 1998).

A percepção da dor em um determinado indivíduo permanece muito subjetiva, circunstâncias psicológicas constituem grande influência em todos os estados de dor persistente. Além do mais, a tolerância a dor e a capacidade de percebê-la são também influenciadas por raça, sexo, cultura e religião (OLIVEIRA; GABBAI, 1998).

Assim como está sintomatologia é tão presente na rotina do indivíduo, não é difícil entender que a preocupação inicial da medicina sempre foi diminuí-la, e o enorme número de avanços feitos na terapêutica médica podem ser atribuídos em parte à diversidade de substâncias aptas em aliviá-la, ou até mesmo, em eliminá-la (OLIVEIRA; GABBAI, 1998).

A dor neuropática é conhecida como umas das condições dolorosas mais árduas de distinguir e debelar (BENNETT; SIMPSON, 2004).

É particularmente complexa pela sua severidade, origem heterogênea, cronicidade e rejeição às terapias analgésicas convencionais (GILRON et al., 2006; VADALOUCA et al., 2006).

O impacto pessoal da DN é vivido intensamente por estes pacientes que a classificam de “avassaladora” e “fatigante”, pois há interferência na qualidade de vida, humor, atividades diárias e capacidade de trabalho (GILRON et al., 2006).

A definição da dor neuropática pela *International Association for the Study of Pain* (IASP), “ É uma dor iniciada ou causada por uma lesão ou disfunção primária do sistema nervoso” (NICHOLSON, 2006).

Contudo Treede et al. (2008), sugere a substituição por “dor que surge como consequência direta de lesão ou doença que afeta o sistema somatossensorial”. Este conceito pretende evidenciar que na dor neuropática existe uma atividade somatossensorial irregular, que supera a plasticidade normal do sistema nociceptivo intacto.

Estas lesões no sistema nervoso somatossensorial, alteram a sua estrutura e função, de modo que a dor ocorre espontaneamente, assim respostas a estímulos que normalmente seriam inócuos se tornam nocivos e patologicamente amplificados (COSTIGAN; SCHOLZ; WOOLF, 2008).

Desta forma é uma expressão da plasticidade mal adaptada dentro do sistema nociceptivo, estas alterações distribuídas amplamente em todo o sistema nervoso, contribui para dor complexas (COSTIGAN; SCHOLZ; WOOLF, 2008).

Embora, sejam necessárias lesões neurais, elas não são suficientes para gerar a DN, assim o polimorfismo genético, sexo e idade influenciam o risco de desenvolver a dor persistente. O tratamento vai além dos sintomas e sim uma estratégia modificadora da doença, destinada a prevenir e reduzir a plasticidade mal adaptada (COSTIGAN; SCHOLZ; WOOLF, 2008).

A sua incidência está propensa a aumentar em decorrência dos novos hábitos e aumento da expectativa de vida, também por causa do prolongamento da sobrevivência dos doentes com infecções clínicas crônicas ou incapacitante (RIEDEL; NEECK, 2001; GALLUZZI, 2005; POLESHUCK et al., 2006).

O seu desenvolvimento está influenciado pelo sexo, com maior incidência feminina, idade avançada e localização anatômica da lesão. Algumas das doenças da velhice que possuem relação com a DN são herpes zoster, diabetes mellitus, acidente vascular cerebral, doença de Parkinson e câncer (RIEDEL; NEECK, 2001; GALLUZZI, 2005; POLESHUCK et al., 2006).

Os pacientes com DN alegam queixas variadas e complexas, tais queixas se dividem em dores espontâneas, dores evocadas, superficiais ou profundas, dor

espontânea pode ser contínua ou paroxística. A dor contínua é encontrada nos tecidos cutâneos superficiais ou profundos, e menos comumente nos tecidos viscerais. A dor superficial é descrita como em queimação, em agulhada, ardência, enquanto a dor profunda é descrita como surda, ou em câimbra (OKESON, 1998; HERR, 2004; TORRANCE et al., 2007; SCHESTATSKY, 2008; SCHESTATSKY, 2008).

Segundo Lundy- Ekman (2008), sintomas da DN incluem:

- Parestesia que é uma percepção anormal de sensações, tipicamente são percebidas como sensações de formigamento, picadas, calor ou frio, assim lesões em qualquer ponto ao longo das vias nociceptivas dos nervos periféricos ao córtex somatossensorial, podem produzir parestesias.

- Disestesia é uma sensação incomum desagradável, quer evocada, quer espontânea. É descrita como uma sensação de dor ardente, aguda ou elétrica. A alodinia e a hiperalgesia são tipos específicos de disestesia que surgem após um estímulo geralmente inócuo, coexistem, mas no exame clínico são de difícil diferenciação.

- Alodinia é a dor criada por um estímulo que normalmente não causaria dor em situações normais. Três tipos de alodinia são descritos baseados no estímulo gerador, alodinia mecânica (tátil), térmica (calor e frio), e por movimento.

- Hiperlgesia secundária é a sensibilidade exagerada a um impulso que em situações normais são levemente dolorosos em tecidos não lesados.

A DN pode ser classificada como periférico ou de origem central, está pode ser causada por compressão, transecção, infecção, infiltração, isquemia, lesão metabólica de corpos celulares neuronais ou em combinação (WOOLF; MANNION, 2000; NICHOLSON, 2000; BENNETT; SIMPSON, 2004; GALLUZZI, 2005).

São exemplos de algumas das principais classes de DN, lesão traumática de algum nervo, neuropatia periférica dolorosas localizadas e difusas, doenças medulares e doenças encefálicas (OKESON, 1998; JESSEN, 2002; TEIXEIRA, 2012).

A DN nos nervos periféricos e espinhais pode ocorrer, a partir de mononeuropatia: herpes zoster, diabetes, poliarterite nodosa, artrite reumatóide, lúpus eritematoso sistêmico, trauma, tumor, HIV, hipotireoidismo, porfiria, isquemia e polineuropatia: diabetes, uremia, álcool, Guillain-Barré, beribéri, pelagra, HIV, tuberculose, mieloma, hipotireoidismo, e avulsão do plexo braquial (SAERJ, 2003).

Já nos nervos cranianos a dor neuropática pode se originar a partir de neuralgia do trigêmeo, neuralgia do glossofaríngeo, herpes zoster agudo, neuralgia pós-herpética, dor facial atípica e neuralgia traumática (SAERJ, 2003).

Síndrome dolorosas neuropáticas também pode surgir a partir de síndrome da dor regional complexa e dor fantasma (TEIXEIRA; OKADA, 2012).

O diagnóstico da dor neuropática é baseado na história médica, revisão dos sistemas, exame físico e neurológico, e estudos laboratoriais apropriados, incluindo teste sanguíneos e sorológicos. Em alguns casos biópsia de pele ou nervo é necessária para visualizar diretamente as fibras nervosas (DWORKIN et al., 2003).

A complexidade da DN e a multiplicidade de mecanismos periféricos e centrais é corroborada por alguns estudos (BENNETT, 1999; PAPPAGALLO et al., 2000).

### **2.3 Mecanismos da dor neuropática periférica**

A rede neural implicada na metodologia da dor, consiste num equilíbrio complexo entre as vias sinalizadoras e moduladoras desse estímulo, que interligam o sistema nervoso periférico e o sistema nervoso central (JENSEN, 2002; SALTER, 2004; NAMAKA et al., 2004; WOOLF, 2010, 2011).

A DN é gerada pela hiperatividade elétrica de neurónios ao longo destas vias. A via sensorial consiste em pelo menos três neurónios e lesões em qualquer lugar ao longo dela pode levar à DN (SESSLE, 2011; BASIC-KES et al., 2009).

Ao atingir a medula espinhal as informações aferentes podem ser transmitidas até o cérebro pela via ascendente, para maior processamento e conscientização. Esta via somatossensorial consiste em linhas rotulada (SHERWOOD, 2011).

As linhas rotuladas realizam processamento cada vez mais sofisticado de informações sensoriais. Consiste de neurônio aferente, que detecta inicialmente o estímulo, é o neurônio sensorial de primeira ordem. Ele faz sinapse com o neurônio sensorial de segunda ordem, na medula espinhal ou no bulbo dependendo da via sensorial envolvida. Este neurônio, faz sinapse em um neurônio sensorial de terceira ordem no tálamo e assim por diante (SHERWOOD, 2011).

Tipos diferentes de informações de entrada são mantidos separados dentro das linhas rotuladas específicas entre a periferia e o córtex, desta forma o cérebro pode decodificar o tipo e a localização do estímulo (SHERWOOD, 2011).

Cada neurônio somatossensorial responde a informações de estímulo apenas dentro de uma região circunscrita da superfície que o cerca. Esta região é chamada de campo receptivo e quanto menor for o campo receptivo, maior será sua acuidade ou capacidade discriminatória (NAMAKA et al., 2004).

Quando ocorre uma lesão no nervo periférico, seja traumática ou patológica, constata-se uma sequência de eventos decorrentes de processos reparadores do tecido neural, onde produz modificações estruturais e funcionais que alteraram a condução nervosa. Mecanismos centrais e periféricos tem sido apresentados para estas modificações (DWORKIN, 2002; DWORKIN et al., 2003; JENSEN; BARON, 2003; BASIC-KES et al., 2009).

Os mecanismos reparadores de tecidos neurais em resposta a uma lesão, geram uma reação dos tecidos adjacentes, à hiperexcitabilidade de nociceptores aferentes primários, fenômeno que é denominado sensibilização periférica (BASIC-KES et al., 2009).

Por sua vez, os neurônios centrais inervados por esses nociceptores aferentes primários, sofrem alterações funcionais dramáticas, incluindo um estado de hiperexcitabilidade denominada sensibilização central (BASIC-KES et al., 2009).

Normalmente esses fenômenos de sensibilização cessam com a cura do tecido e diminui a inflamação, no entanto, quando a função aferente primária é alterada por uma lesão de forma duradoura ou doença do sistema nervoso, este processo persiste e pode ser altamente resistente ao tratamento, caracterizando uma particularidade da DN (BASIC-KES et al., 2009).

O cérebro pode ser remodelado em resposta a diferente demanda, por causa da plasticidade, uma vez que ocorra alteração na neuroplasticidade, e o neurônio secundário permanece sensibilizado, o impulso nociceptivos original pode cessar, contudo a dor pode ainda ser percebida pelo córtex como resultado da plasticidade do neurônio de segunda ordem que foi alterada (SALTER, 2004, FONOFF, 2007; CARTER, 2012).

A maioria das alterações que ocorrem em resposta à lesão neural, possuem um potencial adaptativo: a retirada de células e detritos de mielina, as mudanças nos receptores que equilibram perda de entrada, alterações no fluxo de íons e estresse metabólico após a lesão aguda, o recrutamento de sobrevivência antiapoptótica, estratégias para prevenir a morte neuronal celular, indução do crescimento axonal e brotação, a remodelação sináptica, e remielinização. Todavia, muitos não se adaptam:



limiar anormal de estímulo e sensibilidade, geração de impulso ectópico, condução lenta de estímulos de inibição reduzida, conectividade inadequada, crescimento abortivo, perda neuronal e cicatrizes nas células glia. Algumas destas alterações, ocorre logo após o dano inicial e participa da fase de indução da DN, outras desenvolvem mais tarde, e ajudam a manter a dor, em alguns indivíduos pode ocasionalmente ter uma resolução lenta (BENN; WOOLF, 2004; SALTER, 2004; COSTIGAN; SCHOLZ; WOOLF, 2008; CAFFERTY; MCGREE; STRITTMANTTER, 2008).

Há três categorias de receptores: nociceptores mecânicos, que respondem a lesões mecânicas como cortes, esmagamentos ou beliscões, nociceptores térmicos, que respondem extremos de temperatura, especialmente calor, e nociceptores polimodais, que respondem igualmente a todos os tipos de estímulos lesivos, incluindo substâncias químicas irritantes liberadas por tecidos machucados (OKESON, 1998).

O aumento na produção, transporte e inserção na membrana dos canais de transdutores e canais iônicos dependentes de voltagem, depende dos mediadores inflamatórios que ativam vias intracelulares de transdução de sinal no terminal nociceptor (FIELDS; ROWBOTHAM; BARON, 1998).

Os nociceptivos das fibras C, são estimulados a partir de mediadores inflamatórios que são produzidos por macrófagos. A ativação ou sensibilização dos nociceptores ocorre devido a várias substâncias como cininas, prostaglandinas, serotonina, bradicinina, glutamato, histamina, íons H<sup>+</sup>, NA<sup>++</sup>, CA<sup>++</sup>, K<sup>+</sup>, interleucinas, substância P. Estes mediadores inflamatórios nos processos periféricos produzem um maior estímulo dos neurônios, como consequência influenciam as terminações nervosas, contribuem assim para a DN ativando neurônios nociceptivos (DWORKIN, 2002; JENSEN; BARON, 2003; COSTIGAN; SCHOLZ; WOOLF, 2008).

Todos os nociceptores podem ser sensibilizados pela presença de prostaglandina, que aumentam bastante a resposta do receptor a estímulos nocivos (OKESON, 2008).

A bradicinina provoca dor por estimular os nociceptores polimodais e contribue para que ocorra uma resposta inflamatória a lesão do tecido. A persistência dessas substâncias químicas pode explicar a dor forte e duradoura que continua depois da remoção do estímulo mecânico ou térmico que causou a lesão ao tecido presente (KRAYCHETE; GOZZANI; KRAYCHETE, 2008; SHERWOOD, 2011).

Os dois neurotransmissores de dor mais conhecidos são a substância P e o glutamato. A substância P ativa vias ascendentes que transmitem sinais nociceptivos a níveis superiores para maior processamento (JENSEN; BARON, 2003; COSTIGAN; SCHOLZ; WOOLF, 2008; SHERWOOD, 2011).

O glutamato, é um grande neurotransmissor excitatório, atua em dois receptores diferentes da membrana plasmática dos interneurônios excitatórios do corno dorsal, com dois resultados distintos (TEIXEIRA; OKADA, 2012; SHERWOOD, 2011; CARTER, 2012).

O primeiro resultado é a vinculação do glutamato a receptores da AMPA, isto causa mudanças de permeabilidade, que resultam basicamente na geração de potenciais de ação nas células do corno dorsal. Esses potenciais transmitem a mensagem de dor aos centros superiores (TEIXEIRA, 2003; SHERWOOD, 2011; CARTER, 2012).

O segundo resultado é a vinculação do glutamato aos receptores de NMDA, o que leva a entrada de maior quantidade de  $Ca^{2+}$  nesses neurônios. Esta via não está envolvida na transmissão da mensagem da dor, em vez disso, o  $Ca^{2+}$  inicia sistema de segundo mensageiro que torna as células do corno dorsal mais excitáveis que o normal, essa hiperexcitabilidade contribuem parcialmente para a sensibilidade exagerada de uma área ferida (DWORKIN et al., 2003; BOURINET et al., 2005; SHERWOOD, 2011).

Outra causa para a sensibilização das fibras C, seria o fator de crescimento nervoso que aumenta a síntese, transporte e o conteúdo neuronal de neuropeptídeos causadores da dor, como substância P ou peptídeo relacionado com o gene da calcitonina, nas terminações nervosas centrais e periféricas (DWORKIN, 2002).

O estímulo mecânico e térmico normalmente inócuo, tornam-se dolorosos e ocorre atividade espontânea das fibras mielinizadas grossas, que provoca o aparecimento de parestesia e dor em queimação (BARON, 2000; DWORKIN et al., 2003; LATREMOLIERE; WOOLF, 2009).

A modificação da permeabilidade das membranas neuronais é estimulada pela regeneração nervosa, assim como o aumento dos canais de  $Na^{+}$  e  $Ca^{++}$ . O aumento na permeabilidade destes íons causa um maior potencial excitatório, maior número de potenciais ectópicos e descargas espontâneas nas fibras lesadas, na zona de regeneração e nos gânglios sensitivos, portanto estas mudanças influenciam na manutenção da dor neuropática (BARON, 2000).

Os efeitos nos neurônios lesados e neurônios vizinhos são provocados a partir da desdiferenciação que a célula de Schwann sofrem no processo de regeneração, com mudança na produção de mielina e fatores de crescimento, a célula de Schwann é importante pois é responsável por comandar a expressão e distribuição de sódio (GILRON et al., 2006; LATREMOLIERE; WOOLF, 2009).

Conforme Jensen, Baron (2003), as correntes enfáticas que são geradas em neuromas de amputação e fibras degeneradas, fazem com que ocorra excitação cruzada que envolve tanto fibras C quanto A, a alodinia e hiperpatia são consequências que ocorrem devido a esta excitação cruzada.

A transmissão de estímulos nociceptivos é facilitada por haver uma supra-expressão de canais de  $Ca^{++}$  voltagem-dependentes nos nervos afetados, como consequência a liberação de substância P e glutamato (GILRON et al., 2006).

A sensibilização central que desenvolve contatos anormais, entre as estruturas do SNS e neurônios sensitivos somáticos, faz com que a ativação do SNS seja capaz de provocar dor intensa pela inervação aberrante, como a síndrome da dor complexa regional (DWORKIN et al., 2003).

As alterações anatômicas e fisiológicas incluem, desorganização sináptica, surgimento de novas terminações, especialmente do tipo beta amiloides, como consequência surge uma intensificação dos locais receptivos e condução dos estímulos inócuos aos neurônios do CPME (BACKONJA, 2003; VISSERS, 2006).

A projeção aferente nas lamínas da CPME é alterada, modificando a informação sensitiva, e unidades que normalmente só reagiriam a estímulos nocivos passam a reagir a estímulos de baixa intensidade (TEIXEIRA, 2003; BINSHTOK, 2008).

Os receptores opióides nos axônios e gânglio sensitivo, passam a não serem tão efetivos, todavia os receptores da substância P e CGRP tem uma maior atividade nestes locais (TEIXEIRA, 2003).

Ocorre também aumento da atividade do glutamato nos receptores NMDA, redução do GABA, que é o neurônio transmissor inibitório do corno dorsal, e elevação do  $Ca^{++}$  intracelular com a promoção de mecanismos sensibilizadores (TEIXEIRA, 2003).

As fibras amielínicas nociceptivas C, que se projetam na CPME, são excitadas previamente a sensibilização central, estas fibras vão produzir potenciais excitatórios pós-sinápticos lentos, onde o tempo de duração é por 20 segundos ou mais. A entrada do impulso nervoso aferente destas fibras causa a soma temporal destes potenciais

lentos, que induz os fenômenos entrada parcial nos neurônios centrais. Neste estado, subsequente entrada das fibras C produz progressivo aumento da saída dos neurônios T e a respostas neuronal é controlada pela atividade do receptor NMDA (OKESON, 1998; TEIXEIRA, 2003).

Existe outras vias que participam do mecanismo de hiperatividade neural no CPME, são as unidades inibitórias segmentares e sistema supressor dependente de monoaminas, estas contribuem com a hipoatividade de suas funções (TEIXEIRA, 2003).

O SNC contém um sistema supressor de dor embutido, ou sistema analgésico que suprime a transmissão das vias de dor quando estas entram na medula espinhal (SHERWOOD, 2011).

Três regiões do tronco cerebral fazem parte desta via analgésica descendente: a massa cinzenta periaquedutal, bulbo e a formação reticular. A estimulação elétrica de qualquer uma dessas partes do cérebro produz analgesia profunda (CARTER, 2012).

A massa cinzenta profunda estimula determinados neurônios cujos os corpos celulares ficam no bulbo e na formação reticular, e terminam nos interneurônios inibitórios no corno dorsal da medula espinhal. Esses interneurônios inibitórios liberam encefalina, que se vincula a receptores opióides no terminal da fibra de dor aferente (FONOFF, 2007; BINSHTOK, et al., 2008).

O corpo humano possui substâncias que se vinculam a estes receptores opióides, que são opióides endógenos, as endorfinas, encefalina e dinorfina, que são importantes no sistema analgésico natural do organismo, produzidos pelo tálamo e pela hipófise (FONOFF, 2007; BINSHTOK, et al., 2008).

Esses opióides endógenos atuam como neurotransmissores analgésicos. A vinculação da encefalina, nos Interneurônios inibitórios do corno dorsal, ao terminal da fibra aferente da dor, suprime a liberação de substância P via inibição pré-sináptica, bloqueando assim mais transmissão do sinal da dor. Opióides endógenos também são liberados centralmente para bloquear a via descendente supressora da dor (TEIXEIRA, 2003, BALLANTYNE et al., 2010).

A origem destas vias é no tronco cerebral, principalmente na substancia cinzenta periaquedutal do mesencéfalo, que contém um número elevado de receptores opióides e peptídeos, por isso sua importância na supressão da dor (TEIXEIRA, 2003; BALLANTYNE et al., 2010).

O impulso que se origina no córtex pré-frontal insular, hipotálamo, amígdala, núcleo cuneiforme, formação reticular e lócus coeruleus, chega a região periaquedutal, comprova que esta região é um dos maiores centros de formação da nocicepção, pois recebe informação de várias áreas do cérebro (BARON, 2000; TEIXEIRA, 2003).

As vias descendentes daí originadas se projetam na formação reticular bulbar, que por sua vez, se projetam largamente no corno posterior da medula espinhal, onde exerce atividade inibitória dos aferentes do trato espinotâmico e ativa os sistemas inibitórios intrínsecos gabaérgicos e glicinérgicos (BARON, 2000; DICKENSON; MATTHEWS; SUZUKI, 2002; TEIXEIRA, 2003, CARTER, 2012).

Hipersensibilidade da dor é uma expressão da plasticidade neuronal, cuja duração é determinada pelos padrões particulares de ativação, modulação ou modificação que ocorre. Estas formas de plasticidade constituem um contínuo que abrange as diversas reações dos neurônios a mudanças na sua atividade ou ambiente. A dor não é uma consequência da transferência passiva de uma entrada periférica definido para um centro de dor no córtex, mas um processo ativo gerado em parte na periferia, e em parte, dentro do SNC por várias alterações plásticas, que juntos determinam o ganho do sistema (WOOLF; MANNION, 2000, CAFFERTY; MCGREE; STRITTMANTTER, 2008).

Assim desde os mecanismos iniciais de produção da dor até a chegada aos centros superiores neurais, onde ocorre o reconhecimento e resposta através das vias inibitórias descendentes forem comprometidos, terá uma grande influência na gênese da DN periférica ou central (DWORKIN, et al., 2003).

#### **2.4 Dor neuropática no sistema nervoso central**

Dor central é decorrente de lesão do sistema nervoso central, medular ou encefálica. A dor central pode ser causada por lesão em diversas regiões: tálamo, córtex, substância branca subcortical, bulbo, ponte, mesencéfalo, primeira sinapse do corno dorsal da medula espinhal, vias ascendentes e projeção tálamo-cortical (SAERJ, 2003).

A lesão direta às estruturas centrais pode alterar permanentemente o processamento sensorial, e em alguns pacientes provocar dor neuropática central (BASIC-KES et al., 2009).

A expansão do campo receptivo e hiperatividade dos neurônios justapostos aos segmentos lesados da CPME, surge como consequência da lesão transversal na medula. Após este dano, os centros superiores não conseguem enviar a mensagem (condução de impulsos nervosos, neurotransmissores, etc.), afim de que, a dor pare ou diminua através das vias inibitórias descendentes, prolongando o estado de dor (BARON, 2000; DICKESON; MATTHEWS; SUZUKI, 2002; TEIXEIRA, 2003).

O Centro integrado principal somatossensitivo é a região ventral posterior do tálamo, esta região é a estrutura com disfunção mais importante mesmo nas lesões extra talâmicas, pois ocorrem modificações com aumento da atividade neural, que envolve ação excitatória mediada por alguns neurotransmissores específicos. (BARON, 2000; DICKESON; MATTHEWS; SUZUKI, 2002; TEIXEIRA, 2003).

As lesões encefálicas relacionadas à dor central, variam muito conforme a localização e as dimensões, mas o comprometimento da via espinotalâmico-cortical é uma condição quase necessária para o seu aparecimento (AMÂNCIO; TEIXEIRA, 1999; NICHOLSON; MARTELLI, 2004).

A dor pode ainda ser percebida na ausência do córtex no nível do tálamo. A formação reticular aumenta o nível de alerta associado ao encontro nocivo. Interconexões do tálamo e da formação reticular com o hipotálamo e o sistema límbico causam respostas comportamentais e emocionais que acompanham experiências dolorosas (SHERWOOD, 2011).

O sistema límbico parece ser especialmente importante na percepção dos aspectos desagradáveis da dor (SHERWOOD, 2011).

A lesão pode causar dor intensa que geralmente começa após poucas semanas ou meses, podendo ocorrer após anos ou imediatamente. As causas de dor central são: lesão vascular (provocada por infarto, hemorragia e malformação vascular); esclerose múltipla; trauma medular;iringomielia; tumor; abscesso; processo inflamatório (por vírus, sífilis); doença de Parkinson etc. As mais frequentes são: lesão vascular, esclerose múltipla e trauma (SAERJ, 2003).

Quando ocorre um trauma na medular a dor neuropática se desenvolve em 60% a 70% dos casos, pois à uma modificação do padrão com que os estímulos sensitivos chegam ao tálamo e a hiperatividade neural segmentar (VISSERS, 2006).

A incidência da dor parece ser mais alta após lesões de medula espinhal, tronco encefálico e porção ventro-posterior do tálamo. Geralmente há lesão do trato espinotalâmico e a dor ocorre, em 7,5-77% dos pacientes, após lesão da medula espinhal. Dor encefálica ocorre, em 8-22% dos pacientes, após acidente vascular cerebral, o local da lesão e as consequências funcionais parecem ser mais importantes para o surgimento da dor que o tamanho da lesão (SAERJ, 2003).

Uma das causas mais comuns do comprometimento da via espinotalâmico-cortical é o acidente vascular cerebral (AVC). Os sintomas aparecem em um ou dois meses após a lesão, mas algumas vezes pode demorar anos após o AVC (AMÂNCIO; TEIXEIRA, 1999; NICHOLSON; MARTELLI, 2004).

A dor geralmente é difusa, mas pode ser restrita a pequenas áreas e muitas vezes está acompanhada de alteração sensorial. Pode ser espontânea ou provocada por estimulação, a intensidade é variável e evolui com oscilações. Com frequência o paciente não consegue relatar a localização exata da dor (SAERJ, 2003, KLAUMANN; WOUK; SILLAS, 2008).

Após o AVC existe uma grande variedade de sintomas clínicos para descrever a dor central, entres eles, a disestesias ocorrem com maior frequência, bem como o paciente pode referir dores musculares, dores lancinantes intermitentes, hiperpatia, alodinia mecânica ou térmica, e as vezes, dor visceral e peristaltismo no intestino e na bexiga (AMÂNCIO; TEIXEIRA, 1999; NICHOLSON; MARTELLI, 2004).

A deaferentação, ou seja, o bombardeio constante de informações neurais vindas do exterior que deixam de atingir o córtex cerebral e não são mais percebidas conscientemente, parece exercer um papel mais importante da gênese da dor central encefálica. Assim a lesão da via neoespinotalâmico, decorreria em liberação das vias reticulo espinotalâmicas não discriminativas, relacionadas às reações de alerta, despertar e aspectos psicocomportamentais da experiência dolorosa (GUYTON, 1993; AMÂNCIO; TEIXEIRA, 1999; NICHOLSON; MARTELLI, 2004).

A distância da lesão original pode alterar a resposta dos mecanismos excitatórios e inibitórios no desenvolvimento da dor central. A sensibilização dos neurônios talâmicos no caso de dor central, está envolvida com a ação excitatória do glutamato, que se conecta (chave-fechadura), no seu receptor NMDA. O NMDA é um aminoácido excitatório agonista do neurotransmissor glutamato, age ativando receptores ionotrópicos conhecidos como receptores glutamatérgicos do tipo NMDA (GUYTON, 1993; TEIXEIRA, 2003; NICHOLSON, 2004).

Neurotransmissores como o aspartato e o glutamato por sua vez ligam ao receptor da NMDA no neurônio de segunda ordem, produzindo ampla variação dinâmica, como consequência elevação na sensibilização deste neurônio (OKESON, 1998).

Outra característica da sensibilização central é que envolve os outros neurônios aferentes que convergem para os neurônios secundários sensibilizados, esta condição é caracterizada por disseminação ou ampliação do campo receptivo, clinicamente ela se apresenta como condição neuropática bem maior em área do que sua localização original (OKESON, 1998; CARTER, 2012).

A dor central encefálica é um produto do desequilíbrio entre atividade glutamatérgica no núcleo ventral posterior, para onde convergem as aferências somatossensitivas, e as unidades gabaérgicas intratalâmicas e corticatalâmicas (AMÂNCIO; TEIXEIRA, 1999; TEIXEIRA, 2003; NICHOLSON; MARTELLI, 2004).

## **2.5 Tratamento**

A DN é difícil de diagnosticar e tratar, devido à complexidade dos mecanismos neuronais subjacente ao estado de dor neuropática. A confiança no diagnóstico da dor neuropática depende da história e do exame do paciente que apresenta com queixa de dor. Um sistema de classificação clínica de 'possível', 'provável' ou 'definitiva' DN foi recentemente sugerido (TREEND et al., 2008, TAVERNER, 2014).

O tratamento padrão para dor, como AINEs e paracetamol não têm eficácia comprovada para dor neuropática, enquanto que outras classes de drogas, tais como anticonvulsivantes e antidepressivos, é mais provável ser eficaz na neuropática do que na dor nociceptiva. Assim, no cenário de dor intensa, quanto mais cedo um plano de gestão adequado é implementado, mais resultados positivos de combate a dor neuropática (HAANPÄÄ et al., 2009).

A dor crônica é fardo médico e socioeconômico significativo, levantamentos epidemiológicos têm indicado que muitos pacientes com DN não recebem tratamento adequado para sua sintomatologia (ATTAL; BOUHASSIRA, 2015).

Este achado pode não só ser devido à falta de precisão de diagnóstico e medicamentos relativamente ineficazes, mas também devido ao conhecimento



insuficiente sobre medicamentos eficazes e seu uso adequado em recomendações baseadas em evidências práticas (ATTAL; BOUHASSIRA, 2015).

A última década assistiu um aumento acentuado do número de ensaios clínicos controlados com placebo, estudos clínicos randomizados destinados a avaliar a eficácia e segurança de vários tratamentos farmacológicos para DN. Meta-análises de ensaios clínicos randomizados disponíveis têm sido relatados por múltiplas drogas e recomendações baseadas em evidências têm sido ainda mais resumidos em diretrizes de tratamento (MOORE et al., 2009).

Existem diversas terapêuticas que podem ser utilizadas no tratamento da DN de acordo com as orientações clínicas nacionais e internacionais. Os tratamentos farmacológicos recomendados incluem antidepressivos tricíclicos, os inibidores seletivos da recaptção de serotonina e noradrenalina, anticonvulsivantes, tratamentos tópicos, analgésicos opióides, anestésicos locais canabinóides, toxina botulínica (ATTAL et al., 2010; PORTUGAL-NORMA DA DIREÇÃO GERAL DA SAÚDE Nº 043/2011, 2012; NICE, 2013, WIFFEN et al., 2013).

Atualmente existem diversos medicamentos utilizados na farmacoterapia da dor neuropática, e para a escolha do fármaco adequado devem ser analisados seu perfil de segurança, as possíveis interações medicamentosas, a tolerabilidade, o custo e as manifestações clínicas predominantes do mesmo (SANTOS, 2011).

Vários desses medicamentos foram desenvolvidos para outras indicações, por exemplo, depressão e epilepsia, e posteriormente, avaliados em dor neuropática (GILRON; BARON; JENSEN, 2015).

O tratamento sintomático de transtornos de dor neuropática com anticonvulsivantes, é devido a semelhança com os acontecimentos vistos em alguns modelos de epilepsia (JENSEN, 2001; BACKONJA, 2002).

O grande número de tratamentos descritos na literatura médica atesta a dificuldade em tratá-la, pois não existe uma terapêutica eficaz que abranja todas as etiologias da dor neuropática, e vários casos permanecem subtratados ou não tratados (HAANPÄÄ et al., 2009; HAANPÄÄ; TREEDE, 2010).

Os tratamentos de primeira linha atualmente recomendados incluem antidepressivos tricíclicos (amitriptilina e nortriptilina), os estabilizadores de membrana (gabapentina e pregabalina), os inibidores seletivos da recaptção de serotonina e noradrenalina (duloxetina e venlafaxina), anestésicos tópicos (lidocaína), e agentes duais (tramadol) os quais têm como mecanismos de ação a inibição da recaptção de

serotonina e noradrenalina e a ação analgésica opióide (GILRON; BARON; JENSEN, 2015).

Desde a década de sessenta, os fármacos anticonvulsivantes vêm sendo usados em grande variedade de síndromes dolorosas neuropáticas (NICHOLSON, 2000).

Acredita-se que a maioria dos fármacos anticonvulsivantes seja efetiva no controle da dor neuropáticas, porque eles bloqueiam os canais de sódio e também estabilizam a membrana despolarizada suprimindo a hiperexcitabilidade neural anormal (TREMONT-LUKATS; MEGEFF; BACKONJA, 2000).

Os anticonvulsivantes têm um papel importante no controle de dores lancinantes que resultam de lesões ou disfunção nervosa. As drogas anticonvulsivantes podem ser categorizadas como de 1ª geração (carbamazepina, fenitoina) e 2ª geração (gabapentina, pregabalina), ambos eficazes no tratamento da DN (HAANPÄÄ; TREEDE, 2010).

Os agentes de segunda geração são melhores tolerados, causam melhor sedação e tem melhor efeito secundário. Os anticonvulsivantes são muitas vezes necessários em conjunto com outros “coanalgésicos” como os antidepressivos ou como os opiáceos, para potencializar o seu efeito e obter um melhor resultado no tratamento da DN (HAANPÄÄ; TREEDE, 2010).

A fundamentação para a utilização de gabapentinóides na dor neuropática advém essencialmente de estudos em doentes com neuropatia diabética, nevralgia pós-herpética e lesão medular (ADMINISTRAÇÃO REGIONAL DE SAÚDE E VALE DO TEJO, 2014).

O diabetes mellitus é a causa mais comum de neuropatia periférica, na maioria das vezes ocorre após muitos anos de controle inadequado da doença, frequentemente associada a alterações em outros órgãos (MENESES, 1999).

Na neuropatia crônica, os sintomas geralmente progridem gradualmente, iniciando com adormecimento dos pés ou dedos, predispondo a traumatismo ou úlceras de pressão que são geralmente negligenciadas (MENESES, 1999).

Na neuropatia diabética, ocorre desmielinização e degeneração axonal, redução de fibras mielinizadas finas e amielínicas, com formação de broto em fibras amielínicas, a origem dessas alterações é multifatorial (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2014).

A hiperglicemia aumenta a intensidade da dor e a glicose modula a percepção da dor, provavelmente através de interação com peptídeos opióides endógenos,

sendo importante o controle apropriado da glicemia para diminuir a incidência de neuropatia (CENTERS FOR DISEASE CONTROL, 2014).

É possível que a alteração da nocicepção produzida pela glicose seja devida a alteração osmótica. Os mecanismos responsáveis pela lesão incluem: acúmulo de sorbitol, formação de certos metabólitos, anomalia de ácidos graxos essenciais, formação de radicais livres e falta de fator de crescimento neuronal, outro fator envolvido é a susceptibilidade à compressão. Alteração do sistema nervoso simpático resulta em aumento do fluxo sanguíneo periférico e o paciente apresenta pés quentes e avermelhados (SAERJ, 2003).

A dor pode desaparecer espontaneamente em decorrência da regeneração de nervo ou degeneração maior, são sintomas que acompanham sensação de edema de pés, alodínia e parestesia (MENESES, 1999).

A neuralgia pós-herpética apresenta características próprias e distintas, hiperestesia, hiperalgesia e alodínia tornam a dor bastante difícil de ser suportada. Além da queimação intensa, podem surgir episódios intercalados de crise lancinante de dor, muito intensa, queimante, com agulhadas intermitentes e choques (MENESES, 1999).

A dor do herpes zoster costuma regredir após semanas ou meses a erupção. Quando persiste por mais de seis meses, constitui a neuralgia pós-herpética, (TEIXEIRA; OKADA, 2012).

A dor é causada por desaferentação devido a destruição (desmielinização) do nervo periférico, que sofre também fibrose e degeneração, havendo perda predominantemente de fibras grossas inibitórias dos nervos periféricos, com liberação das fibras finas excitatórias (MENESES, 1999).

A neuralgia pós-herpética é a complicação mais frequente dos herpes zoster, e ocorre em aproximadamente 10% dos pacientes. É mais comum após herpes do ramo oftálmico, no idoso e em paciente com diminuição da imunidade. A incidência de neuralgia pós-herpética é de 47% em paciente com mais de 70 anos, e acima dessa idade aumenta 1% ao ano (MENESES, 1999; TEIXEIRA; OKADA, 2012).

Geralmente a dor melhora com o tempo na maioria dos pacientes, mas alguns mantêm o sintoma durante vários anos. Existe tendência para a cura espontânea, todavia se não houver alívio após 6 meses, essa possibilidade diminui (HIOM et al., 2015).

Embora o seu mecanismo exato de ação é desconhecido, a gabapentina parece inibir a atividade neuronal excitatória. O efeito fisiológico deste medicamento é por meio da diminuição da mensagem entre as células do sistema nervoso central, reduzindo a atividade excitatória, pois age na estabilização da membrana. (BACKONJA, 2002; DICKENSON; MATTHEWS; SUZUKI, 2002; KUKKAR et al., 2013; HEY et al., 2011; PUBCHEN, 2015).

A GBP é da classe dos antiepilético e anticonvulsivantes, análogo estrutural sintético do ácido gama-aminobutírico, neurotransmissor gaba. O nome químico da gabapentina é Ácido 1- (amino metil) ciclo-hexano acético, sua formula é  $C_9H_{17}NO_2$ , quanto o seu peso molecular 171,24, e suas características físicas são: sólido cristalino, facilmente solúvel em água e em soluções aquosas ácidas e alcalinas (TREMONT-LUKATS; MEGEFF; BACKONJA, 2000; DICKENSON; MATTHEWS; SUZUKI, 2002; DIAS et al., 2012; PUBCHEM, 2015).

Posteriormente, no entanto, demonstrou-se ser diferente deste por não interagir com seus receptores no sistema nervoso central e por cruzar a barreira hematoencefálica em função de sua alta lipossolubilidade. Também se difere do GABA por não ter qualquer efeito no metabolismo, taxa de renovação e recaptação deste neurotransmissor no cérebro (HAMIDI et al., 2014).

Acredita-se que esta medicação atua por redução da liberação sináptica dos neurotransmissores excitatórios e neuromoduladores no cérebro ou na medula espinhal, tem um efeito único no neurônio do corno dorsal pré-sináptico, nas correntes dependentes de  $Ca^{++}$ . Assim, a gabapentina pode interromper toda uma série de eventos, não apenas um único processo, que conduz ao desenvolvimento da dor DN (TREMONT-LUKATS; MEGEFF; BANCKOJA, 2000; DICKENSON; MATTHEWS; SUZUKI, 2002; NICHOLSON, 2004; ATTAL et al., 2009; YANG et al. 2009; DWORKIN, 2010; HEY et al., 2011; YOSHIZUMI et al., 2012).

É facilmente transportada pelas células e mostrou reagir com a subunidade auxiliar de canais de cálcio dependentes da voltagem  $\alpha 2\delta-1$  e  $\alpha 2\delta$ , que tem sido definida como o principal alvo molecular para este fármaco, o papel fisiológico da subunidade é aumentar a expressão funcional do canal de cálcio. Desta forma, através da ligação a esta, a gabapentina bloqueia a entrada de cálcio nos canais de cálcio pré-sinápticos, e inibem a libertação de neurotransmissores como o citosol para a membrana celular em local pré-sináptico, que como resultado impede a liberação

de glutamato e da substância P em diversas regiões do sistema nervoso central (ROSE; KAM, 2002; TAYLOR, 2004; ATTAL et al., 2009; DIAS et al., 2012).

A evidência mais forte que o  $\alpha 2\delta$ -1 subunidade, é o alvo chave para esta medicação, vem dos estudos genéticos, é demonstrado que a substituição do tipo selvagem  $\alpha 2\delta$ -1 subunidade por um mutante ( $\alpha 2\delta$ -1 R217A), a ligação resultará na perda completa da analgesia (FIELD et al., 2006).

A sequência N-terminal parcial de uma proteína de ligação da gabapentina é idêntica ao relatado para a subunidade  $\alpha 2\delta$  do  $Ca^{2+}$  dependente da voltagem. Além disso, verificou-se que a droga inibe a liberação do neurotransmissor monoamina (catecolaminas e histamina) possivelmente através da sua interação com os canais de  $Ca^{2+}$  (NICHOLSON, 2000; DWORKIN, 2010).

A gabapentina parece atenuar a liberação do ácido L-glutâmico, um aminoácido excitatório envolvido em várias desordens no SNC, possivelmente interagindo com a subunidade  $\alpha 2\delta$  de canais de cálcio sensíveis à voltagem (TAYLOR et al., 1998).

Sugere-se que este agente promova uma modulação sutil e preferencial das funções destes canais de cálcio, atenuando as disfunções patológicas resultantes de uma hiperexcitabilidade neuronal, e que o tratamento crônico com o mesmo poderia causar uma modificação da cinética deste canal através de mudanças conformacionais sutis do complexo protéico (TAYLOR et al., 1998).

Estudos pré-clínicos mostraram que a gabapentina pode limitar o potencial de ação do canal dependente de sódio, sendo esta atividade dependente de voltagem e frequência. Entretanto não é considerada como uma droga que inibe corrente de sódio como o fenobarbital e a carbamazepina, agindo em sítio distinto e de maneira diferente (KUSUNOSE et al., 2010).

Este fármaco atua periféricamente para suprimir os estímulos nociceptivos aferentes do gânglio da raiz dorsal, neurônios do corno dorsal e lócus coeruleus, como consequência modifica a corrente de sódio, reduzindo desta forma o potencial de membrana de sublimar oscilação (ATTAL et al., 2009; YANG et al., 2009).

A gabapentina também reduz a dor por outros mecanismos como canais de receptores transitórios, os receptores de NMDA, a proteína cinase C e citocinas inflamatória. Ela pode também atuar sobre a região supra-espinal para estimular inibição descendente mediada com noradrenalina, o que contribui para a sua ação

anti-hipersensibilidade na dor neuropática (NICHOLSON, 2000; TAKUSU et al., 2008; HAYASHIDA et al., 2008; KUSUNOSE et al., 2010).

O glutamato é um neurotransmissor excitatório no sistema nervoso, é liberado a partir de terminais pré-sinápticos de uma maneira dependente da atividade entre os aferentes primários e os neurónios espinais envolvidas no processamento da dor. Os estudos têm sugerido o seu papel fundamental no desenvolvimento da dor através da ativação de NMDA (ionotrópica). A eficiência da gabapentina, é devido a propriedade de diminuir o glutamato e aumentar os níveis GABA e serotonina no SNC (HAYASHIDA; EISEMACH, 2008; YOSHIZUMI et al., 2012).

Os agonistas de GABA têm uma potente atividade anti-alodínico em modelos animais. Assim está medicação nos modelos pré-clínicos de DN, mostra que é eficaz para antagonizar a manutenção como também a indução desta dor (NICHOLSON, 2000, PUBCHEM, 2015).

O comportamento da dor induzida por lesão do nervo está associado com uma expressão aumentada de proteínas cinase na medula espinhal e seu envolvimento na neuroplasticidade nociceptiva na medula espinhal tem sido bem definida, a gabapentina possui efeito sobre a proteína cinase na 1ª semana (YOSHIZUMI et al., 2012).

Embora, os mecanismos pelos quais a gabapentina ativa a via descendente noradrenérgica não são bem conhecidos, lesões de nervos periféricos induz mudanças diferenciais na plasticidade dos neurônios gabérgicos no LC e corno dorsal da medula. A gabapentina é relatada por reduzir seletivamente a libertação de GABA pré-sináptica no LC, não no corno dorsal da medula. A redução mediada pela gabapentina em atividade gabaérgica do LC está associada com um aumento da liberação de noradrenalina, que por sua vez elimina a neurotransmissão da dor na medula espinhal, por ativação dos receptores adrenérgicos  $\alpha_2$ (ativação da via inibitória descendente) para a medula espinhal (HAYASHIDA et al., 2008; YOSHIZUMI et al., 2012).

Esta medicação por via oral aumenta a liberação de noradrenalina espinhal em pacientes com dor crônica. Este resultado argumenta que a ativação da via descendente colinérgica-noradrenérgica bulbo-espinhal, é um dos mecanismos da gabapentina na dor neuropática (HAYASHIDA, EISENACH, 2008).

A gabapentina apresenta a dose terapêutica mínima eficaz: 900 mg/dia (dividido em 3 doses). A titulação inicial recomendada é 300 mg 1xdia (dia 1), 300 mg 2xdia

(dia 2) e 300 mg 3xdia (dia 3). A dose máxima: 3600 mg/dia (1200 mg 3xdia). Com base na resposta e tolerabilidade individual do doente, a dose pode ser aumentada em incrementos de 300 mg/dia, a cada 2-3 dias, até um máximo de 3600 mg/dia. O tempo mínimo para se atingir a dose de 1800 mg/dia é de uma semana, para atingir 2400 mg/dia é de duas semanas e para atingir 3600 mg/dia é de três semanas. Normalmente, o pico de efeito ocorre aproximadamente duas semanas após a dose terapêutica ter sido alcançada (MARQUES, 2003; DWORKIN, 2010; PORTUGAL-NORMA DA DIREÇÃO GERAL DA SAÚDE Nº 043/2011,2012; ANVISA, 2015).

O tratamento deve ser iniciado em baixa dosagem, com gradual aumento em 3 doses até o alívio da dor, os efeitos adversos limitam a dose (DWORKIN et al., 2010).

O tratamento apresenta amplo espectro terapêutico, curto período de tempo para atingir o estado de equilíbrio dos níveis séricos, e também não se liga as proteínas plasmáticas, além disso não faz indução das enzimas plasmáticas, não é metabolizada no fígado sendo excretadas pelos rins (TAYLOR et al., 1998).

Os efeitos adversos da GBP são geralmente leves a moderados, incluem tontura e sonolência, mas raramente são relatadas sintomas gastrointestinais, cansaço, náusea e diplopia (MARQUES, 2003, CHANG, et al., 2014).

A medicação pode produzir sonolência e vertigens, e os pacientes devem ser advertidos de que a droga pode prejudicar a sua capacidade de realizar atividades de risco que exijam agilidade mental ou coordenação física (MOORE et al., 2014; ANVISA, 2015).

Com o uso da medicação 6 pessoas em 10 pode esperar ter algum evento adverso, incluindo tontura (2 em 10), sonolência (1 ou 2 em 10), edema periférico (1 em 10), e distúrbio da marcha (1 em 10). Os eventos adversos graves (1 em 33) não eram mais comuns do que com placebo. Uma pessoa em cada 10 se retirou por causa de eventos adversos (MOORE et al., 2014).

O resultado de pelo menos 50% de redução da intensidade da dor é considerado como um resultado útil de tratamento de pacientes, e para a realização deste grau de alívio da dor está associada com efeitos benéficos importantes na interferência do sono, fadiga, e depressão, bem como a qualidade de vida, função e trabalho (MOORE et al., 2014).

Algumas das condições álgicas que a terapêutica apresentou eficiência incluem dor neuropática cancerosa, dor mantida pelo simpático, neuropatia periférica relacionada a SIDA, espasmos tônicos dolorosos associados a esclerose múltipla e

neuralgia do trigêmeo. Está também tem demonstrado excelentes resultados no tratamento da neuralgia pós-herpética e na neuropatia dolorosa diabética (BACKONJA, 2002).

Dois grandes estudos multicêntricos, um na neuralgia pós-herpética e uma em neuropatia periférica diabética, apoiam os resultados pré-clínicos da eficiência da GBP (NICHOLSON, 2000).

A GBP é reputada hoje uma das drogas de escolha na terapêutica da dor neuropática com melhora a partir da segunda semana de tratamento. Atua tanto nas dores paroxísticas como na hiperalgesia e alodínia. Este estudo mostra que reduz a algia, melhorando a qualidade de vida em pacientes com uma ampla gama de síndromes de dor neuropática. Copiosos ensaios clínicos controlados, têm demonstrado a sua eficácia no tratamento que abrange várias síndromes de dor neuropática (BENNETT; SIMPSON, 2004).

A carbamazepina é o fármaco de primeira escolha para tratamento de neuralgia trigeminal, porém a gabapentina tem sido cada vez mais utilizada como primeira medida farmacológica ou em casos refratários à terapia convencional (OLIVEIRA et al., 2009; GILRON; BARON; JENSEN, 2015; NHS CHOICES, 2015).

Uma avaliação no tratamento da dor na síndrome de Guillain-Barre' GBS em pacientes na UTI, demonstrou um benefício analgésico significativo. Com base no estudo, foi sugerido que esta medicação é um bom adjuvante para o tratamento de pacientes de GBS. Ela oferece os benefícios de melhor controle da dor, menos sedação, e menos analgésicos suplementares (PANDEY et al., 2005).

Não existe um único tratamento para prevenir ou reverter alterações neuropáticas ou para fornecer alívio completo da dor no tratamento de NDD. Assim é baseada em três abordagens principais: controle intensivo da glicemia e gestão fator de risco, tratamentos baseados em mecanismos patogênicos, e manejo da dor sintomática. Diretrizes clínicas recomendam o alívio da dor em NDD através do uso de antidepressivos, tais como amitriptilina e duloxetina, o ácido-aminobutírico, gabapentina, pregabalina, opióides e agentes tópicos tais como a capsaicina (JAVED et al., 2015).

Conforme Moulin et al. (2014), foi feito um estudo para avaliar o uso de medicações na DN, estas recomendações para tratamento foram com base no grau de evidência de analgésico eficácia, segurança e facilidade de utilização.



O resultado obtido no estudo foi que agentes analgésicos recomendados para tratamentos de primeira linha são gabapentínicos (gabapentina e pregabalina), antidepressivos tricíclicos e inibidores seletivos da recaptação da serotonina e noradrenalina. Tramadol e opióides analgésicos são recomendados como tratamentos de segunda linha para dor moderada a grave. Canabinóides agora são recomendados como tratamento de terceira linha. Tratamentos quarta linha recomendado incluem metadona, anticonvulsivantes com menor evidência de eficácia (por exemplo, lamotrigina, lacosamida), tapentadol e toxina botulínica (MOULIN et al., 2014).

O tratamento deve ser individualizado para cada paciente com base na eficácia, perfil de efeitos colaterais, acessibilidade de drogas e o custo. Estudos adicionais são necessários para examinar as comparações entre as medicações, para avaliar os resultados a longo prazo no tratamento da DN periférica e central (FINNERUP et al., 2015).

A *NeuPSIG* da Associação Internacional para o Estudo da Dor fez uma revisão sistemática e meta-análise de estudos randomizados, duplo-cegos de farmacoterapia oral e tópica para dor neuropática, no período de abril de 2013 a janeiro de 2014, com um total de 229 estudos incluídos nessa meta análise. Os resultados apresentados foram que com base no grau qualidade final de provas, foi moderado ou alto para todos os tratamentos, incluindo anticonvulsivantes orais; tolerabilidade e segurança e preferências foram maiores para medicamentos de uso tópico; e o custo foi menor para os antidepressivos tricíclicos e tramadol (FINNERUP et al., 2015).

Estas descobertas permitiram uma forte recomendação para o uso e proposta como tratamento de primeira linha em dor neuropática por antidepressivos tricíclicos, inibidores da recaptação da serotonina-noradrenalina, pregabalina e gabapentina; uma recomendação fraca para o uso e proposta como segunda linha de adesivos de lidocaína, capsaicina, e tramadol; e uma recomendação fraca para o uso e proposta como terceira linha de opióides fortes e toxina botulínica A. Os agentes tópicos e toxina botulínica tipo A são recomendados para apenas dor neuropática periférica (FINNERUP et al., 2015).

Uma revisão sistemática de 35 estudos concluiu que a gabapentina foi efetiva no controle da dor. Uma análise recente da eficácia de seis agentes para a gestão teve como resultado que esta medicação oferecer o equilíbrio mais favorável entre segurança e eficácia (MELLEGGERS; FURLAN; MAILIS, 2001; RUDROJU et al., 2013).

Uma pesquisa com 37 estudos num total de 5633 participantes, encontrou que testaram a gabapentina contra placebos durante 4 semanas, pois estudos de 1 a 2 semanas são inúteis quando a dor pode durar anos. A dose utilizada foi de 1200mg em 12 condições crônicas, contudo apenas duas condições tinham qualidades úteis de dados, assim 84% foi em estudos de nevralgia pós-herpética e neuropatia diabéticas dolorosa. A gabapentina ajudou 3 a 4 pessoas em 10, reduzindo sua dor em pelo menos metade enquanto que o placebo apenas 2 em cada 10 tinham resultados (MOORE et al., 2014).

Pregabalina e gabapentina são as drogas mais estudadas contra a dor após uma lesão medular. O efeito analgésico destas drogas tem sido explicada por uma ação através de múltiplos caminhos. Vários estudos têm relatado sobre a eficiência da gabapentina (AHN et al., 2003; LEVENDOGLU et al., 2004; RINTALA et al., 2007; REKAND; HAGEN; GRONNING, 2012).

Em um estudo de modelo de dor neuropática em ratos, para saber se a gabapentina em associação com morfina tem efeito melhorado, achou-se o resultado de que esta aumenta os efeitos anti-nociceptivos de morfina no calor, frio, e hiperalgesia mecânica (HAMIDI et al., 2014).

Dada a associação entre dor neuropática e outras condições clínicas, os pacientes com suspeita de dor neuropática exige uma história completa, exame físico e, em muitos casos, investigações especiais para fazer um diagnóstico e identificar a etiologia, bem como comorbidades importantes que requerem intervenção (ATTAL; BOUHASSIRA, 2015).

Uma abordagem multidisciplinar para avaliação da dor neuropática e tratamento ajuda a promover a atenção integral e tratamento eficaz com riscos mínimos, poucos efeitos adversos e os custos baixos (GILRON; BARON; JENSEN, 2015).

Atualmente, a melhor evidência de segurança e eficácia do tratamento sugere terapia de primeira linha com medicamentos antidepressivos e anticonvulsivantes. No entanto, mesmo com estes agentes, a eficácia é modesta, com muitos doentes que não conseguiram desfrutar benefício significativo. Com a contínua expansão do conhecimento sobre as causas e os mecanismos da dor neuropática, o desenvolvimento de um tratamento novo e melhorado subjacentes é esperado (TREENDE et al., 2008; HAANPAA; TREENDE, 2010, ATTAL, BOUHASSIRA, 2015).

### **3 METODOLOGIA**

#### **3.1 Tipo do Estudo**

O trabalho apresentado caracteriza-se como uma revisão bibliográfica, abrangendo a língua portuguesa, inglesa, francês e alemã. A busca pelo referencial teórico foi enfatizada principalmente por publicações feitas nos últimos 5 anos, no entanto por haver informações importantes de períodos anteriores houve a necessidade de considerá-las.

#### **3.2 Seleção do Material Bibliográfico**

A seleção do material foi realizada através de busca de artigos científicos em periódicos científicos nacionais e internacionais e através das bases de dados, Pub Med, BIREME, Scielo e Portal de Periódicos CAPES além do material da Biblioteca Central da UNISC e sites de conceituados.

As palavras chaves utilizadas para busca do material foram dor crônica, percepção da dor, córtex somatossensorial, manejo da dor, anticonvulsivantes

Os artigos de texto selecionados para o trabalho foram arquivados no formato digitalizados, salvos por assuntos relacionados ao que foi colocado na monografia.

#### 4 DISCUSSÃO

A DN é sintomática de uma anormalidade estrutural do sistema nervoso periférico e central, desencadeada pela presença de lesões no sistema nervoso somatossensorial que altera estruturas ou funções, de modo que a dor ocorra espontaneamente (OKESOM, 1998; COSTIGAN; SCHOLZ; WOOLF, 2008).

Contudo, mesmo sendo necessária que haja uma lesão neural, ela não é suficiente para gerar dor neuropática, assim os fatores predisponentes são polimorfismo genético, sexo e idade que influenciam o risco de desenvolver dor persistente (RIEDEL; NEECK, 2001; SAERJ, 2003; GALLUZZI, 2005; POLESHUCK et al., 2006).

A dor neuropática pode ser causada por compressão, transcrição, infecção, infiltração, isquemia, lesão metabólica de corpos celulares neuronais, como consequência, ocorre uma sucessão de eventos de processo reparador, que causarão modificações estruturais e funcionais. Estas modificações vão alterar a condução nervosa nas linhas rotuladas (DWORKIN, 2002; DWORKIN et al., 2003; JESEN; BARON, 2003; BENN; WOOLF, 2004; NAMAKA et al., 2004; GALLUZZI, 2005; COSTIGAN; SCHOLZ; WOOLF, 2008; CAFFERTY; McGREE; STRITTMONTTER, 2008; BASIC-KES et al., 2009).

Quando ocorre uma lesão que modifique a forma de sensibilização central ou periférica este processo pode ser altamente resistente ao tratamento ou pode persistir caracterizando DN.

Assim o cérebro através da plasticidade neuronal, continuará percebendo a dor por causa das alterações em resposta a lesão (SALTER, 2004; BENN; WOOLF, 2004; COSTIGAN; SCHOLZ; WOOLF, 2008; CAFFERTY; McGREE; STRITTMANTTER, 2008; BASIC-KES et al., 2009).

Alguns desses eventos são a modificação na permeabilidade da membrana neuronal e a liberação de mediadores inflamatórios (FIELDS; ROWBOTHAM; BARON, 1998; BARON, 2000, JESEN; BARON, 2003; COSTIGAN; SCHOLZ; WOOLF, 2008).

Os nociceptores respondem por estímulos lesivos através de substâncias neuromoduladora. Estas fazem o aumento na produção, transporte e inserção na membrana dos canais transdutores e canais iônicos dependentes de voltagem (OKESON, 1998; FIELDS; ROWBOTHAM; BARON, 1998; JESEN; BARON, 2003;

TEIXEIRA, 2003; COSTIGAN; SCHOLZ; WOOLF, 2008; KRAYCHETE; GOZZANI; KRAYCHETE, 2008; SCHERWOOD, 2011; CARTER, 2012).

A mudança na permeabilidade, que é causada pela vinculação de neuromoduladores a receptores nociceptivos de fibras aferentes C da AMPA vai gerar potenciais de ação nas células do corno dorsal. Assim a mensagem será transmitida aos centros superiores (DWORKIN, 2002; TEIXEIRA, 2003, SCHERWOOD, 2011, CARTER, 2012).

A sensibilização central inclui alterações como desorganização sináptica, surgimento de novas terminações, e o fator de crescimento nervoso que modificam o transporte, síntese e o conteúdo de neuropeptídeos causadores da dor nas terminações nervosas centrais e periféricas. Como consequência desses eventos ocorrerá as características clínicas da dor neuropática (BARON, 2000; JESEN; BARON, 2003; BACKONJA, 2003; TEIXEIRA, 2003; GIRLON, et al., 2006; VISERS, 2006; LATREMOLIERE; WOOLF, 2009).

A regeneração nervosa estimula o aumento da permeabilidade das membranas neuronais, assim com uma maior quantidade de  $\text{Na}^+$  e  $\text{Ca}^{++}$ . Em resposta, ocorrerá descarga neuronal exacerbada, maior número de potenciais ectópicos e descarga espontânea nas fibras lesadas (BARON, 2000; JESEN; BARON, 2003; TEIXEIRA, 2003; BACKONJA, 2003; GIRLON, et al., 2006; VIESERS, 2006; LATREMOLIERE; WOOLF, 2009).

As unidades inibitórias segmentares e sistema supressor, quando apresentarem alguma alteração provocada por alguma lesão, seja patológica ou traumática, não vai desempenhar as suas funções corretamente, contribuindo desta forma para a manutenção da DN (BARON, 2000; DICKENSON; MATTHEWS; SUZUKI, 2002; TEIXEIRA, 2003).

A DN é um processo gerado em parte na periferia, e em parte dentro do SNC, com várias alterações plásticas, que juntas determinam a suas manifestações (WOOLF; MANNION, 2000).

A DN é muito difícil de gerir por causa da heterogeneidade e das suas etiologias, sintomas e os mecanismos subjacentes. Muitas vezes existe a incerteza quanto à natureza e localização exata de uma condição de lesão ou de saúde associados com dor neuropática (BACKONJA, 2003; BENNETT; SIMPSON, 2004; NICHOLSON, 2004; WOOLF, 2010; NICE, 2013).

Os analgésicos comuns são relativamente ineficazes, assim o tratamento indicado é o uso de drogas antiepilépticas, antidepressivos tricíclicos, preparações tópicas, opióides, adesivos de lidocaína além de outras drogas e abordagens não farmacológicas (TREEDE et al., 2008; HAANPÄÄ; TREEDE, 2010; ATTAL; BOUHASSIRA, 2015).

Para o estabelecimento de um plano de tratamento para a dor, é condição essencial não só a classificação do tipo de dor, mas também a avaliação de sua intensidade e consequências. Deve se levar em conta as co-morbidades do doente e a etiologia da dor. O objetivo da terapêutica deve ser a analgesia, e o aumento da capacidade funcional do doente com consequente melhoria da qualidade de vida.

Contudo, em muitos levantamentos epidemiológicos constatam que este tipo algia é um fardo médico socioeconômico, pois muitos pacientes não recebem o tratamento adequado. Além disso, o grande número de tratamentos descritos na literatura médica atesta a dificuldade em tratá-la, pois não existe uma terapêutica eficaz que abrange todos as etiologias, e vários casos permanecem subtratados ou não tratados (TREEDE et al., 2008; HAANPÄÄ, TREEDE, 2010; ATTAL; BOUHASSIRA, 2015).

A maioria dos fármacos anticonvulsivantes são efetivos no controle da dor neuropáticas (TREMONT-LUKATS; MEGEFF; BACKONJA, 2000). Todavia, muitas vezes são necessários em conjunto com outros “coanalgésicos”, como os antidepressivos ou com opiáceos para o tratamento mais eficiente (HAANPÄÄ; TREEDE, 2010).

Os locais de que a gabapentina suprime os estímulos nociceptivos são glânglios da raiz dorsal, neurônios do corno dorsal e locus coeruleos, reduzindo desta forma o potencial de oscilação, atuando no alívio da dor tanto no SNC como no SNP (ROSE; KAN, 2002, ATTAL et al., 2009; YANG et al., 2009; DIAS et al., 2012).

A gabapentina liga-se a uma proteína nas membranas corticais com uma sequência de aminoácidos idêntica à subunidade  $\alpha_2\delta$  de canal de cálcio do tipo sensível à voltagem. Desse modo, esta medicação reduz a liberação sináptica de neurotransmissores e diminui o influxo pós-sináptico de  $Ca^{2+}$ , resultando na diminuição da excitação. Esta molécula é o principal alvo da dor (ROSE; KAN, 2002; TAYLOR, 2004, FIELD et al., 2006, ATTAL et al., 2010; DWORKIN, 2010; DIAS et al., 2012; WIFFEN et al., 2013).

No entanto, está também age por outros sítios de ação como a inibição da formação de  $Ca^{2+}$  / dependente de proteína cinase (CaMKII). Também inibe a liberação de GABA pré-sináptico no lócus coeruleus, que aumenta ainda mais o nível de glutamato que por sua vez provoca a liberação de noradrenalina na medula espinhal e estimula a inibição descendente (NICHOLSON, 2000; HAYASHIDA et al., 2008; HAYASHIDA; EISENACH, 2008; TAKUSU et al., 2008; YOSHIZUMI et al., 2012).

Desta forma os principais mecanismos de atuação da gabapentina na dor neuropática envolvem a sua ligação com a  $\alpha 2\delta$ -1 subunidades de canais de cálcio, os receptores de NMDA, a proteína cinase C, citocinas inflamatória, estimulação e inibição descendente mediada com noradrenalina (NICHOLSON, 2000; ROSE; KAN, 2002; TAYLOR, 2004; FIELD et al., 2006; HAYASHIDA et al. 2008; HAYASHIDA; EISENACH, 2008; TAKUSU et al., 2008; ATTAL et al. 2010; DWORKIN, 2010; DIAS et al., 2012; YOSHIZUMI et al., 2012).

No entanto, suas ações analgésicas envolvem mais alvos cuja participação fundamental no alívio da dor precisa de mais estudos, pois o mecanismo desta droga na dor neuropática pode ser envolvido em várias vias diferentes, e não está bem elucidado ainda (BACKONJA, 2000; DICKENSON; MATTHEWS, SUZUKI, 2000; HEY et al., 2011; KUKKAR et al., 2013, PUBCHEN, 2015).

A gabapentina, é importante porque a droga tem demonstrado eficácia analgésica em uma variedade de condições dolorosa, sendo usada como fármaco de primeira linha para muitos tratamentos de DN (TREMONT-LUKATS; MEGEFF; BACKONJA, 2000; DICKENSON; MATTHEWS; SUZUKI, 2002; ROSE, KAM, 2002; BENNETT; SIMPSON, 2004).

Algumas destas incluem dor neuropática cancerosa, dor mantida pelo simpático, neuropatia periférica relacionada a SIDA, espasmos tônicos dolorosos associados a esclerose múltipla, cistos perineurais e neuralgia do trigêmeo (BACKONJA, 2002; KUZUNOVE et al., 2010; HEY et al., 2011; CHANG et al., 2014).

Todavia seu melhor resultado advém do uso desta em neuropatias diabéticas, neuralgia pós-herpética e lesão medular (NICHOLSON, 2004; MOORE et al., 2014; JAVED et al., 2015).

Em pacientes com neuropatia diabética dolorosa, neuralgia pós-herpética, e fibromialgia, evidências sugerem eficácia semelhante entre a gabapentina, pregabalina, antidepressivos tricíclicos e inibidores da recaptação da serotonina-

norepinefrina, em termos de resposta à dor de curto prazo (GALLUZZI, 2005, TAVERNER, 2014).

A GBP é do ponto de vista farmacocinético, uma das drogas segura para o tratamento da dor, pois não ocorre intervenção medicamentosa com outros medicamentos, não sendo relatado até o momento complicações hematológicas, hepáticas ou dermatológicas. No entanto a co-administração de gabapentina com antiácidos contendo alumínio e magnésio reduz a biodisponibilidade da gabapentina em cerca de 20%. Recomenda-se que este medicamento seja administrado duas horas após a administração de antiácidos (TAYLOR et al., 1998; MARQUES, 2003; DWORKIN et al., 2010; ANVISA, 2015).

A medicação para ser eficiente precisa de doses 1200 mg ou mais, a realização deste grau de alívio da dor, é associada com efeitos benéficos importantes na interferência do sono, fadiga, e depressão, bem como a qualidade de vida, função e trabalho. Contudo os resultados podem variar entre diferentes condições de dor neuropáticas e a qualidade de evidencias para a gabapentina em condições neuropáticas, exceto nevralgia pós-herpética e nevralgia diabética dolorosa, é muito limitado (TREENDE et al., 2008; HAANPAA; TREENDE, 2010, MOORE et al., 2014; ATTAL, BOUHASSIRA, 2015).



## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Através dos estudos demonstrados na presente revisão de literatura, pode-se concluir que:

- a) A dor neuropática resulta de uma lesão ou doença que afeta o sistema somatossensorial, que resulta em modificações em sua estrutura e função, contribuindo desta forma para dores complexas de origem central ou periférica.
- b) A dor neuropática é uma entidade patológica multidimensional (sensorial, emocional e cognitiva), que interfere com o funcionamento fisiológico, estado emocional, e qualidade de vida do doente que dela sofre.
- c) Os anticonvulsivantes, entre eles a gabapentina, demonstraram serem eficazes no tratamento da dor neuropática, contudo não existe uma terapêutica eficaz que abrange todos as etiologias da dor neuropática.
- d) Os principais mecanismos de gabapentina que interferem na dor neuropática são sua ligação com a  $\alpha 2\delta$ , canais de receptores inibição e formação, inibição de  $\text{Ca}^{2+}$ /proteína cinase, interfere no GABA com estimulação e inibição da via descendente mediada com norodrenalina.
- e) Os principais resultados contra a dor neuropática da gabapentina, está em nevralgia pós herpéticos, neuralgia diabética dolorosa.

## REFERÊNCIA

- ADMINISTRAÇÃO REGIONAL DE SAÚDE E VALE DO TEJO (ARSLVT). Boletim Terapêutico N°1 /2014. *Dor neuropática: Pregabalina ou Gabapentina no tratamento da Dor Neuropática?* Lisboa e Vale do Tejo, 2014.
- AMÂNCIO, J. E.; TEIXEIRA, M. J. Dor por lesão encefálica. *Rev. Med. São Paulo*, v. 78, n. 2, p. 208-223, 1999.
- ANVISA. Bulário Eletrônico (Neurontin®). Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmResultado.asp#](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmResultado.asp#). Acesso em: 25 set. 2015.
- ANVISA. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=10941742013&pIdAnexo=1920041](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=10941742013&pIdAnexo=1920041) Acessado: 23 de out. 2015.
- ATTAL, N. et al. Chronic neuropathic pain management in spinal cord injury patients. What is the efficacy of pharmacological treatments with a general mode of administration? *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, v. 52, p. 124–141, 2009.
- ATTAL, N. et al. Guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain. *EFNS Eur. J. Neurol*, v. 17, p. 1113–1123, 2010.
- ATTAL, N.; BOUHASSIRA, D. Pharmacotherapy of neuropathic pain: which drugs, which treatment algorithms? *Biennial Review of Pain*, v. 156, p. 104–114, 2015.
- AHN, S. H. et al. Gabapentin effect on neuropathic pain compared among patients with spinal cord injury and different durations of symptoms. *Spine (Phila Pa 1976)*, v. 28, n. 4, p. 341–346, 2003.
- BACKONJA, Miroslav M. Use anticonvulsants for treatment of neuropathic pain. *Neurology*, v. 59, p. 14-17, 2002.
- \_\_\_\_\_. Defining neuropathic pain. *Anesthesia and analgesia*, v. 97, p. 785-790, 2003.
- BALLANTYNE, J. C. et al. Diagnosis and Classification of Neuropathic Pain. *IASP Pain clinical updates*, v. 18, n. 7, p. 1- 6, 2010.
- BARON, Ralf. Neuropathic pain. The long path from mechanisms to mechanisms-based treatment. *Der Anaesthetist*, v. 49, p. 373-376, 2000.
- BASIC-KES, V. et al. Neuropathic Pain. *Acta. Clin. Croat*, v. 48, p. 359-365, 2009.
- BENN, S. C.; WOOLF, C. J. Adult neuron survival strategies slamming on the brakes. *Nature Reviews Neuroscience*, v. 5, p. 686-700, 2004.

BENNETT, Robert. Emerging concepts in the neurobiology of chronic: evidence of abnormal sensory processing in fibromyalgia. *Mayo Clin Proc*, v. 74, p. 385-398, 1999.

BENNETT, M. I.; SIMPSON, K. H. Gabapentin in the treatment of neuropathic pain. *Palliat Med*, v. 18, p. 5-11, 2004.

BINSHTOK, A. M. et al. Nociceptors are interleukin 1 beta sensors. *The Journal of Neuroscience*, v. 28, p. 14062-14073, 2008.

BOURINET, E. et al. Silencing of the Cav3.2 T-type calcium channel gene in sensory neurons demonstrates its major role in nociception. *The EMBO Journal*, v. 24, n. 2, p. 315–324, 2005.

CAFFERTY, W. B.; MCGREE, A.W.; STRITTMANTTER, S. M. Axonal growth therapeutics: regeneration or sprouting or plasticity? *Trends in Neurosciences*, v. 31, p. 215-220, 2008.

CARTER, Rita. O cérebro e o corpo. Tradução de Frances Jones. In: \_\_\_\_\_. *O livro do cérebro*. Rio de Janeiro: Agir, 2012. p. 36-48.

\_\_\_\_\_. Anatomia do cérebro. Tradução de Frances Jones. In: \_\_\_\_\_. *O livro do cérebro*. Rio de Janeiro: Agir, 2012. p. 50-72.

\_\_\_\_\_. Os sentidos. Tradução de Frances Jones. In: \_\_\_\_\_. *O livro do cérebro*. Rio de Janeiro: Agir, 2012. p. 74-106.

CHANG, C. Y. et al. Gabapentin in Acute Postoperative Pain Management. *BioMed Research International*, v. 63, p. 1-7, 2014.

MENESES, A. R. Síndromes Dolorosas- Nevralgia diabéticas. In: \_\_\_\_\_. *Síndromes Dolorosas*. Rio de Janeiro: Revinter, 1999. p. 43- 47.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. National Diabetes Statistics Report: Estimates of Diabetes and Its Burden in the United States A, GA: US Department of Health and Human Services, 2014. Disponível em: <http://www.cdc.gov/diabetes/data/statistics/2014statisticsreport.html>. Acessado em: 24 set. 2015.

CODERRE, T. J. et al. Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence. *Pain*, v. 52, n. 3, p. 259-85, 1993.

COSTIGAN, M.; SCHOLZ, J.; WOOLF, J. C. Neuropathic Pain: A maladaptive response of the Nervous System to Damage. *Annual Review of Neuroscience*, v. 32, p.1-32, 2008.

DIAS, Q. M. et al. The effect of intrathecal gabapentin on neuropathic pain is independent of the integrity of the dorsolateral funiculus in rats. *Life Sciences*, v. 91, p. 837-842, 2012.

DICKENSON, A. H.; MATTHEWS, E. A.; SUZUKI, R. Neurobiology of neuropathic pain: mode of action of anticonvulsants. *European Journal of Pain*, v. 6, p. 51-60, 2002.

DWORKIN, Robert H. An overview of neuropathic pain: symptoms, signs, and several mechanisms. *The Clinical Journal of Pain*, v. 18, p. 343-349, 2002.

DWORKIN, R. H. et al. Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. *JAMA Neurology*, v. 60, p. 1524-1534, 2003.

DWORKIN, R. H. et al. Recommendations for the pharmacologic management of neuropathic pain: an overview and literature update. *Mayo Clin Proc*, v. 85, n. 3, p. 3-14, 2010.

FIELDS, H. L.; ROWBOTHAM, M.; BARON, R. Postherpetic neuralgia: irritable nociceptors and deafferentation. *Neurobiology of Disease*, v. 5, p. 209-227, 1998.

FIELD, M.J. et al. Identification of the  $\alpha\delta$ -1 subunit of voltage-dependent calcium channels as a molecular target for pain mediating the analgesic actions of pregabalin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, v. 103, p. 537-542, 2006.

FINNERUP, N. B. et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: Pain Res Manag. *Lancet Neurol*, v. 14, n. 7, p. 162- 173, 2015.

FONOFF, E. T. *Efeito da estimulação elétrica do córtex motor na modulação da dor: análise comportamental e eletrofisiológico em ratos*. Tese (Doutorado). Faculdade de medicina da Universidade de São Paulo. Departamento de neurologia, São Paulo, 2007. p. 1- 158.

GALLUZZI, Katherine. E. Management of Neuropathic Pain. *JAOA, The Journal of the American Osteopathic Association*, v.105, p. 512-519, 2005.

GILRON, I. et al. Neuropathic pain: a practical guide for the clinician. *CMAJ: Canadian Medical Association journal*, v. 175, p. 265-275, 2006.

GILRON, I.; BARON, R.; JENSEN, T. Neuropathic Pain: Principles of Diagnosis and Treatment. *Symposium on pain medicine- Mayo Clinic*, v. 90, n. 4, p. 532- 545, 2015.

GUYTON, Arthur C. Sensações Somáticas II. Dor, cefaléia e sensações térmicas. In:\_\_\_\_\_. *Neurociência Básica: anatomia e fisiologia*. 2. ed. Rio Janeiro: Guanabara Koogan, 1993. p. 115-124.

HAANPÄÄ, M. L. et al. Assessment of Neuropathic Pain in Primary Care. *The American Journal of Medicine*, v. 122, n. 10, p.13–21, 2009.

HAANPÄÄ, M. L.; TREEDE, R. D. Diagnosis and classification of neuropathic pain. *Pain: Clin. Updates*, v. 18, p. 7- 2, 2010.

HAYASHIDA, K. I.; EISENACH J. C. Multiplicative interactions to enhance gabapentin to treat neuropathic pain. *Eur. J. Pharmacol*, v. 19, n. 598, p. 21–26, 2008.

HAMIDI, A. G. et al. Gabapentin enhances anti-nociceptive effects of morphine on heat, cold, and mechanical hyperalgesia in a rat model of neuropathic pain. *Iran J. Basic Med. Sci.*, v. 17, p. 753-759, 2014.

HAYASHIDA, K. H. et al. Gabapentin acts within the locus coeruleus to alleviate neuropathic pain. *Anesthesiology*, v. 109, p. 1077–1084, 2008.

HEY, C. Y. et al. Biphasic effects of chronic intrathecal gabapentin administration on the expression of protein kinase C gamma in the spinal cord of neuropathic pain rats. *Acta Aneesthesiologica Taiwanica*, v. 49, p. 144-148, 2011.

HERR, Keela. Neuropathic pain: A guide to comprehensive assessment. *Pain Management Nursing*, v. 5, p. 9-18, 2004.

HIOM, S. et al. Severe postherpetic neuralgia and other neuropathic pain syndromes alleviated by topical gabapentin. *British Journal of Dermatology*, v. 173, n. 1, p. 300–302, 2015.

JAVED, S. et al. Treatment of painful diabetic neuropathy. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*, v. 6, n. 1, p. 15-28, 2015.

JENSEN, Troels. S. Recent advances in pain research: implications for chronic headache. *Cephalalgia*, v. 21, p. 765-769, 2001.

\_\_\_\_\_. Anticonvulsants in neuropathic pain: rationale and clinical evidence. *EJP: European Journal of pain*, v. 6, p. 61-68, 2002.

JENSEN, T. S.; BARON, R. Translation of symptoms and signs into mechanisms in neuropathic pain. *Pain*, v. 102, p. 1-8, 2003.

KUSUNOSE, J. et al. Molecular basis for the dosing time-dependency of anti-allodynic effects of gabapentin in a mouse model of neuropathic pain. *Rev. Molecular Pain*, v. 6, n. 83, p. 1-8, 2010.

KLAUMANN, P. R.; WOUK, A. F. P. F.; SILLAS, T. Pathophysiology of pain. *Archives of Veterinary Science*, v. 13, p. 1-12, 2008.

KRAYCHETE, D. C.; GOZZANI, J. L.; KRAYCHETE, A. C. Dor Neuropática – Aspectos Neuroquímicos Neuropathic Pain – Neurochemical Aspects. *Rev Bras Anestesiol*, v. 58, n. 5, p. 492-505, 2008.

KUKKAR, A. et al. Singh, n. Implications and mechanism of action of gabapentin in neuropathic pain. *Pharm. Res*, v. 36, p. 237 - 251, 2013.

LATREMOLIERE, A.; WOOLF, C. J. Central Sensitization: A Generator of Pin Hypersensitivity by Central Neural Plasticity. *The Journal of Pain*, v.10, p. 895-926, 2009.

LEVENDOGLU, F. et al. Gabapentin is a first line drug for the treatment of neuropathic pain in spinal cord injury. *Spine (Phila Pa 1976)*, v. 29, n. 7, p. 743 - 751, 2004.

- LUNDY-EKAMAN, Laurie. Somatossensação: Aplicações. In:\_\_\_\_\_.  
*Neurociência: fundamentos para reabilitação*. 3. ed. Rio Janeiro: Sauders Elsevier, 2008. p. 121-136.
- MARQUES, J. O. Anticonvulsivantes no tratamento da dor neuropática In: TEIXEIRA M. J. *Dor: Contexto Interdisciplinar*. Curitiba: Editora Maio, 2003. p. 641-644.
- MELLEGGERS, M.; FURLAN, A.; MAILIS, A. Gabapentin for neuropathic pain: systematic review of controlled and uncontrolled literature. *Clin J Pain*, v. 17, p. 284-295, 2001.
- MENEZES, Renaud A. Síndromes Dolorosas- Nevralgia Pós- Herpética. In:\_\_\_\_\_.*Síndromes Dolorosas*, Rio de Janeiro: Revinter, 1999. p. 40-43.
- MOULIN, D. E. et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain: revised consensus statement from the Canadian Pain Society. *Pain Res. Manag.*, v. 19, n. 6, p. 208-223, 2014.
- MOORE, R. A. et al. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Syst. Rev.*, v. 8, n. 3, p. 1-83, 2009.
- MOORE, R. A. et al. Gabapentin for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *The Cochrane Collaboration*, v. 4, p. 2-121, 2014.
- NAMAKA, M. et al. A treatment algorithm for neuropathic pain. *Clinical Therapeutics*, v. 26, p. 951-979, 2004.
- NHS CHOICES. Trigeminal neuralgia – Causes. 2015. Disponível em: <http://www.nhs.uk/Conditions/Trigeminal-neuralgia/Pages/Causes.aspx>. Acesso em: 20 de set. 2015.
- NICE. Neuropathic pain- The pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings. *National institute health and care Excellence for*, v. 173, p. 4-43, 2013.
- NICHOLSON, K.; MATELLI, M. F. The problem of pain. *Journal of Head Trauma*, v. 19, p. 2-9, 2004.
- NICHOLSON, Bruce. D. Gabapentin use in neuropathic pain syndromes. *Acta Neurologica Scandinavica*, v. 101, n. 6, p. 359-371, 2000.
- \_\_\_\_\_. Evolution and treatment of central pain syndromes. *Neurology*, v. 62, p. 30-36, 2004.
- \_\_\_\_\_. Differential Diagnosis: Nociceptive and Neuropathic Pain. *The American Journal of Managed CARE*, v. 12, p. 256-262, 2006.
- OLIVEIRA, A. S. B.; GABBAI, A. A. Abordagem Terapêutica da Dor Neuropática na clínica neurológica. *Rev. Neurociências*, v. 6, n. 2, p. 87-95, 1998.

OLIVEIRA, C. M. B. et al. Neuralgia do Trigêmeo Bilateral. Relato de Caso \* Bilateral Trigeminal Neuralgia. *Case Report Rev Bras Anesthesiol*, v. 59, n. 4, p. 476-480, 2009.

OKESON, Jeffrey P. Dores neuropáticas. In: \_\_\_\_\_. *Dores Bucofacias de Bell*. 5 ed., São Paulo: Quintessence, 1998. p. 403-455.

\_\_\_\_\_. Neuroanatomia da dor bucofacial. In: \_\_\_\_\_. *Dores Bucofacias de Bell*. 5 ed., São Paulo: Quintessence, 1998. p. 13- 44.

OKESON, Jeffrey P. The classification of orofacial pains. *Oral and Maxillofacial Clinics of north América*, v. 20, p.133-144, 2008.

PANDEY, C. K. et al. The Comparative Evaluation of Gabapentin and Carbamazepine for Pain Management in Guillain-Barre´ Syndrome Patients in the Intensive Care Unit. *India Anesth. Analg.*, v. 101, p. 220–225, 2005.

PAPPAGALLO, M. et al. Heterogenous patterns of sensory dysfunction in postherpetic neuralgia suggest multiple pathophysiologic mechanisms. *Anesthesiology*, v. 92, p. 691–698, 2000.

POLESHUCK, E. L. et al. Risk factors for chronic pain following breast cancer surgery: a prospective study. *The Journal of Pain*, v. 7, p. 626-634, 2006.

PORTUGAL. Decreto Regulamentar nº 66/2007, de 29 de maio, na redação dada pelo Decreto Regulamentar nº 21/2008, de 2 de dezembro, Direção-Geral da Saúde. Norma Da Direção Geral Da Saúde Nº 043/2011. Terapêutica da Dor Neuropática em audição e teste de aplicabilidade. Lisboa, 30 mar, 2012.

PUBCHEM. Gabapentin. Disponível em: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/gabapentin#section=Top>. Acessado: 23 de out. 2015.

REKAND, T.; HAGEN, E. M.; GRONNING, M. Chronic pain following spinal cord injury. *Tidsskr Nor Laegeforen*, v. 132, n. 8, p. 974–979, 2012.

RINTALA, D. H. et al. Comparison of the effectiveness of amitriptyline and gabapentin on chronic neuropathic pain in persons with spinal cord injury. *Arch Phys. Med. Rehabil*, v. 88, n. 12, p. 1547-1560, 2007.

RIEDEL, W.; NEECK, G. Nociception, pain, and antinociception: current concepts. *Zeitschrift fur Rheumatologie*, v. 60, p. 404-415, 2001.

RUDROJU, N. et al. Comparative efficacy and safety of six antidepressants and anticonvulsants in painful diabetic neuropathy: a network meta-analysis. *Pain Physician*, v. 16, p. 705–714, 2013.

ROSE, M. A.; KAN, P.C. Gabapentin: pharmacology and its use in pain management. *Anaesthesia*, v. 57, p. 451-462, 2002.

SAERJ. Sociedade de Anestesiologia do estado do Rio de Janeiro. Dor Neuropática. 2003. Disponível em: [http://www.saerj.org.br/download/livro%202003/5\\_2003.pdf](http://www.saerj.org.br/download/livro%202003/5_2003.pdf). Acessado em: 20 de set. 2015.

SALTER, Michael. W. Cellular neuroplasticity mechanism mediating pain persistence. *Journal Orofacial Pain*, v. 18, p. 318-324, 2004.

SANTOS, Rocilene O. *Estrutura e funções do cortex cerebral*, 34 f. Monografia – Centro Universitário de Brasília- Faculdade de ciências da Saúde, Brasília, 2002. Santos CF, Souza PMR. Força-Tarefa na Dor em Idosos. Grupo Editorial Moreia Jr., 2011, p- 45-56.

SESSLE, Barry. J. Peripheral and central mechanisms of orofacial pain and their clinical correlates. *Minerva Anesthesiol*, v. 71, p. 117-36, 2005.

\_\_\_\_\_. Unrelieved pain: A crisis. *Pain Res Manage*, v. 16, n. 6, p. 416-420, 2011.

SCHESTATSKY, Pedro. Definition, Diagnosis and treatment of neuropathic pain. *Revista HCPA*, v. 28, p. 177-187, 2008.

SHERWOOD, Lauralee. Sistema nervoso central. In: \_\_\_\_\_. *Fisiologia Humana Das células aos sistemas*. 7 ed. São Paulo: Cengage Learning, 2011. p. 133-181.

\_\_\_\_\_. Sistema nervosa periférico: divisão aferente sentidos especiais. *Fisiologia Humana Das células aos sistemas*. 7 ed. São Paulo: Cengage Learning, 2011. p. 183- 235.

TAKUSU, K., H. et al. Gabapentin produces PKA-dependent pre-synaptic inhibition of GABAergic synaptic transmission in LC neurons following partial nerve injury in mice. *Journal of Neurochemistry*, v. 105, p. 933–942, 2008.

TAYLOR, C. P. et al. A summary of mechanistic hypothesis of gabapentin pharmacology. *Epilepsy Research*, v. 29, p. 233-249, 1998.

TAYLOR, Charles. P. The Biology and Pharmacology of Calcium Channel  $\alpha 2\delta$  Proteins. *CNS Drug Rev.*, v. 10, p. 183-188, 2004.

TAYLOR, C. P.; GARRIDO, R. Immunostaining of rat brain, spinal cord, sensory neurons and skeletal muscle for calcium channel alpha2-delta ( $\alpha 2\text{-}\delta$ ) type 1 proteina. *Neuroscience*, v. 155, n. 2, p. 510-521, 2008.

TAVERNER, Tarnia. Neuropathic pain in people with cancer (part 1): incidence, manifestation, and assessment. *Int. J. Palliat Nurs*, v. 20, n. 9, p. 442-447, 2014.

\_\_\_\_\_. Neuropathic pain in people with cancer (part 2): pharmacological and non-pharmacological management. *Int. J. Palliat Nurs*, v. 21, n. 8, p. 380-384, 2015.



TEIXEIRA, Manoel J. Fisiopatologia da dor Neuropatica In:\_\_\_\_\_. *Dor: contexto interdisciplinar*. Curitiba: Editora Maio, 2003. p. 155-169.

TEIXEIRA, M. J.; OKADA, M. Neuralgia, neuropatias e dor orofacial persistente – Dores orofacias de origem neuropáticas. In: SIQUEIRA, J. T.; TEIXEIRA, M. J. *Dores orofaciais diagnóstico e tratamento*, São Paulo: Artes Medicas, 2012. p. 385-415.

TORRANCE, N. et al. Medication and treatment use in primary care patients with chronic of predominantly neuropathic origin. *Family Practice*, v.24, p. 481-485, 2007.

TREEDE, R. D. et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*, v. 70, p. 1630-1635, 2008.

TREMONT-LUKATS, I. W.; MEGEFF, C.; BACKONJA, M. M. Anticonvulsants for neuropathic pain syndromes: mechanisms of action and place in therapy. *Drugs*, v. 60, p. 1029-1052, 2000.

VADALOUCA, A. et al. Therapeutic management of chronic neuropathic pain. *Annals of the New York Academy of Sciences*, v. 1088, p. 164-186, 2006.

VISSERS, Kris. P. The clinical challenge of chronic neuropathic pain. *Disability and Rehabilitation*, v. 28, p. 343-349, 2006.

WIFFEN, P. J. et al. Antiepileptic drugs for neuropathic pain and fibromyalgia- an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, v. 11, p. 1-26, 2013.

WOOLF, C. J.; MANNION, R. J. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *The Lancet*, v. 353, p. 1959-1964, 2000.

WOOLF, Clifford. J. What is this thing called pain? *Clin. Invest*, v. 120, p. 3742-3744, 2010.

\_\_\_\_\_. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*, v. 152, p. 2-15, 2011.

YANG, R. H. et al. Gabapentin selectively reduces persistent sodium current in injured type-A dorsal root ganglion neurons. *Pain*, v. 143, p. 48–55, 2009.

YOSHIZUMI, M. et al. Gabapentin inhibits c-amino butyric acid release in the locus coeruleus but not in the spinal dorsal horn after peripheral nerve injury in rats. *Anesthesiology*, v.116, p. 1347–1353, 2012.