

A eficácia dos tratamentos para a dor neuropática

The effectiveness of treatments for neuropathic pain

La eficacia de los tratamientos para el dolor neuropático

Recebido: 28/06/2022 | Revisado: 13/07/2022 | Aceito: 14/07/2022 | Publicado: 21/07/2022

Carlos Gonzaga Melo Filho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4099-0016>
Universidade CEUMA, Brasil
E-mail: carlosfilho_2009@hotmail.com

Bianca Maranhão Vieira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3430-5289>
Universidade CEUMA, Brasil
E-mail: biancamavi2000@gmail.com

Lethícia Maria Morais Gonzalez

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0840-542X>
Universidade CEUMA, Brasil
E-mail: lethiciagonzalez@hotmail.com

Ítalo Moraes Castro

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3630-9670>
Universidade CEUMA, Brasil
E-mail: italo.c@hotmail.com

Ana Maria Silva Lima

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3890-932X>
Universidade CEUMA, Brasil
E-mail: ana.mariasl2268@gmail.com

Catarina Gomes Chaves

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5135-9801>
Universidade CEUMA, Brasil
E-mail: catarina.gc@hotmail.com

Monique da Silva Portela

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8061-7729>
Universidade CEUMA, Brasil
E-mail: monique-portela@hotmail.com

Renata Correia Freire

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2223-6551>
Universidade CEUMA, Brasil
E-mail: renata25correia@gmail.com

Rafael Sousa Araújo Ferreira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1035-0210>
Universidade CEUMA, Brasil
E-mail: rafaeusousa@hotmail.com

Joana Katya Veras Rodrigues Sampaio Nunes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6580-7145>
Universidade CEUMA, Brasil
E-mail: katyasampaio1@gmail.com

Resumo

A dor neuropática é um tipo de dor crônica que advém de lesão ou doença do sistema nervoso somatossensorial, de origem central ou periférica. Trata-se de uma gama heterogênea de síndromes dolorosas, tendo diversos mecanismos fisiopatológicos e diferentes graus de intensidade de sinais e sintomas. Em razão disso, diversos são os recursos terapêuticos, sendo eles farmacológicos, físicos ou cognitivos, e empecilhos para um tratamento adequado e eficaz. Apesar dos avanços terapêuticos, apenas uma minoria dos pacientes alcança um alívio importante da dor. O trabalho visa analisar os tratamentos disponíveis para a dor neuropática e apresentar as melhores opções farmacológicas e não farmacológicas. Foi realizada uma revisão de literatura, utilizando os descritores “pain”, “neuropathy”, “treatment”, na base de dados PUBMED, com filtros para texto grátis completo, revisão sistemática e metanálise, desde 2016 até 2021. Esta revisão pontuou que há eficácia evidente ao utilizar gabapentina e pregabalina para alívio da dor neuropática. Esses medicamentos são neuromoduladores da classe antidepressivos, e ambos apresentaram melhora maior que o grupo placebo. Além disso, também se mostrou eficaz o uso de vitamina B12 (metilcobalamina) e acupuntura, este, porém, em menor escala e maior tempo de tratamento. Os estudos sobre o tratamento da dor neuropática vêm aumentando com o passar dos anos, o que nos permite pensar em avanços significativos no futuro. Atualmente utilizam-se fármacos como a pregabalina e a gabapentina ou métodos não farmacológicos como a

acupuntura. Por isso, deve-se dar maior atenção aos estudos sobre os tratamentos desta enfermidade visando o bem-estar do paciente.

Palavras-chave: Neuralgia; Tratamento farmacológico; Dor.

Abstract

The neuropathic pain is a type of chronic pain that arises from an injury or disease of the somatosensory nervous system, central or peripheral origin. It is a heterogeneous range of pain syndromes, with different pathophysiological mechanisms and different degrees of intensity of signs and symptoms. As a result, there are several therapeutic resources, whether they are pharmacological, physical or cognitive, and obstacles to an adequate and effective treatment. From the advances in therapy alone, only a minority of patients achieve significant pain relief. To analyze available treatments for neuropathic pain and present the best pharmacological options. A literature review was carried out, using the descriptors "pain", "neuropathy", "treatment". The database used was PUBMED, with filters for full free text, systematic review and meta-analysis, from 2016 to 2021. This review found that there is evident efficacy when using gabapentin and pregabalin to relieve neuropathic pain. These drugs are neuromodulators of the antidepressant class, and both showed greater improvement than the placebo group. In addition, the use of vitamin B12 (methylcobalamin) and acupuncture was also shown to be effective, but on a smaller scale and with a longer treatment time. Studies on the treatment of neuropathic pain have increased over the years, which allows us to think about significant advances in the future. Currently, drugs such as Pregabalin and Gabapentin are used, or non-pharmacological methods such as acupuncture. Therefore, greater attention should be given to studies on treatments for this disease, aiming at the patient's well-being.

Keywords: Neuralgia; Drug therapy; Pain.

Resumen

El dolor neuropático es un tipo de dolor crónico que proviene de una lesión o enfermedad del sistema nervioso somatosensorial central o periférico. Es una gama heterogénea de síndromes dolorosos, con diferentes mecanismos fisiopatológicos y diferentes grados de intensidad de signos y síntomas. Como resultado, existen varios recursos terapéuticos, ya sean farmacológicos, físicos o cognitivos, y obstáculos para un tratamiento adecuado y eficaz. Apesar de los avances terapéuticos, solo una minoría de pacientes logra un alivio significativo del dolor. El trabajo tiene como objetivo analizar los tratamientos disponibles para el dolor neuropático y presentar las mejores opciones farmacológicas y no farmacológicas. Se realizó una revisión de la literatura, utilizando los descriptores "dolor", "neuropatía", "tratamiento", en la base de datos PUBMED, con filtros para texto libre completo, revisión sistemática y metanálisis, desde 2016 hasta 2021. Esta revisión señaló que existe una eficacia evidente al usar gabapentina y pregabalina para el alivio del dolor neuropático. Estos medicamentos son neuromoduladores de la clase de los antidepresivos y ambos mostraron una mejoría mayor que el grupo placebo. Además, el uso de vitamina B12 (metilcobalamina) y la acupuntura también demostraron ser efectivos, aunque en menor escala y por más tiempo. Los estudios sobre el tratamiento del dolor neuropático se han incrementado a lo largo de los años, lo que permite pensar en avances significativos en el futuro. Actualmente se utilizan fármacos como la Pregabalina y la Gabapentina o métodos no farmacológicos como la acupuntura. Por lo tanto, se debe prestar mayor atención a los estudios sobre los tratamientos de esta enfermedad, buscando el bienestar del paciente.

Palabras clave: Neuralgia; Tratamiento farmacológico, Dolor.

1. Introdução

Ainda não existem procedimentos diagnósticos padronizados para a avaliação das síndromes de dor neuropática, portanto o diagnóstico é principalmente clínico, embora possa ser auxiliado por questionários validados, exame neurofisiológico e estudos de imagem (Julian et al., 2020).

A dor neuropática é dificilmente tratável com eficácia, apenas uma minoria das pessoas experimenta um benefício clinicamente relevante mediante a intervenção. Muitas pessoas em condições de dor neuropática ficam significativamente incapacitadas com dor moderada ou intensa por muitos anos (Derry et al., 2017). A proporção de pessoas que alcançam um alívio valioso da dor (redução de metade da intensidade da dor) é pequena, geralmente apenas 10 % a 25 % a mais do que com placebo, com números necessários para tratar para um resultado benéfico adicional geralmente entre 4 e 10 (Duehmk et al., 2017).

Dada a notável carga de doença associada à dor neuropática e a resposta limitada às estratégias de manejo atuais, há uma demanda por novas terapias a serem usadas isoladamente ou em combinação com os tratamentos atuais. (Derry *et al.*, 2017). Frequentemente, os pacientes requerem várias combinações de medicamentos, com ou sem intervenções adjuvantes não farmacológicas, para atingir o controle satisfatório da dor (Liampas *et al.*, 2021). A abordagem multidisciplinar é agora defendida, com intervenções farmacológicas combinadas a intervenções físicas ou cognitivas, ou ambas. (Derry *et al.*, 2017).

As diretrizes de tratamento baseadas em evidências recomendam principalmente agentes farmacológicos orais de ação central para o tratamento da dor neuropática, incluindo drogas anticonvulsivantes, agentes antidepressivos tricíclicos e inibidores da recaptção da serotonina-noradrenalina. Os agentes específicos recomendados e a força das recomendações variam entre as diretrizes (Nooten *et al.*, 2017). Continua a ser um grande desafio terapêutico, apesar dos esforços consideráveis de pesquisa nas últimas décadas. (Zouh *et al.*, 2017).

O objetivo deste estudo foi sintetizar os dados da literatura referentes à avaliação de eficácia e/ou segurança das formas de tratamento disponíveis para a dor neuropática, proporcionando uma visão ampla e compreensível sobre elas, abordando aspectos farmacológicos e não farmacológicos.

2. Metodologia

Trata-se de uma revisão narrativa de literatura, realizada a partir de pesquisa em fontes secundárias, para levantamento dos artigos, realizou-se busca no PUBMED com os descritores “pain”, “neuropathy” and “treatment”. Os critérios de inclusão definidos para seleção dos artigos foram: texto grátis completo, revisão sistemática e metanálise publicados entre 2016 e 2021. Inicialmente foram encontrados 66 artigos, após análise de títulos e resumos foram efetivamente selecionados 29 artigos por compreenderem o tema: tratamento da dor em neuropatia. O presente estudo não necessitou ser submetido à apreciação do Comitê de Ética e Pesquisa (CEP), por se tratar de um estudo com base na revisão bibliográfica, os dados da pesquisa foram analisados e redigidos em Microsoft Word.

3. Resultados

Quadro 1: Obras literárias listadas e organizadas.

Título	Autor e Ano	Objetivos	Metodologia	Principais Resultados
1. Acupuntura para o tratamento de neuropatia periférica: uma revisão sistemática e meta-análise.	Dimitrova, Murchison & Oken. (2017)	Investigar a eficácia da acupuntura no tratamento de neuropatias de várias etiologias.	Foram usadas as bases de dados das plataformas Medline, AMED, Cochrane, Scopus, CINAHL, e ClinicaTrials.gov.	Os estudos clínicos randomizados obtiveram eficácia da acupuntura no tratamento de neuropatias causadas por diabetes, paralisia de Bell, síndrome do Túnel do Carpo, vírus da imunodeficiência (HIV). No entanto, não houve melhora significativa em casos idiopáticos.
2. Tratamento de neuropatia periférica induzida por quimioterapia: revisão sistemática e recomendações.	Hou <i>et al.</i> (2018)	Proporcionar uma revisão compreensível e resultados baseados em evidências para o tratamento de neuropatia periférica induzida por quimioterapia.	Revisão de literatura de publicações entre os anos de 1990 e 2017, e o manual prático de diretrizes da Academia Americana de Prática Clínica de Neurologia.	Esta revisão sistemática analisou diversas modalidades de tratamento, como o farmacológico, laserterapia, terapia com campo magnético, dentre outros. O uso de antidepressivos tricíclicos se mostrou inconclusivo.

3. B12 como tratamento para dor neuropática periférica: uma revisão sistemática.	Julian et al. (2020)	Revisar as evidências para o tratamento de neuropatia periférica com o uso de vitamina B12 (metilcobalamina).	Revisão sistemática de 24 publicações.	Este artigo revisou 24 publicações com a monoterapia de metilcobalamina e metilcobalamina associada a outras vitaminas ou tratamentos convencionais. Houve um nível II de evidência para melhora de neuralgia pós-herpética e nível III para dor neuropática.
4. Gabapentina para dor neuropática crônica em adultos.	Wiffen et al. (2017)	Acessar a eficácia e os efeitos adversos do uso de gabapentina para dor neuropática em adultos.	Foram utilizadas as plataformas Medline e Embased, pesquisados ensaios clínicos randomizados de 2014 a 2017.	Este estudo mostra que doses diárias entre 1800 e 3600 mg de gabapentina promovem alívio importante de dor neuropática para pacientes com neuropatia diabética e neuralgia pós-herpética. O tratamento trouxe resultados na melhora da qualidade de vida, com melhora do sono, melhora dos sintomas de depressão e fadiga.
5. Acetyl-L-carnitina para o tratamento de neuropatia periférica diabética.	Rolim et al. (2019)	Acessar os efeitos de ALC para o tratamento da neuropatia periférica diabética.	Foram utilizadas as plataformas Cochrane, Medline, Central, Embase, LILACS e ClinicalTrials.gov.	Este estudo comparou o uso de ALC com demais tratamentos, e chegou a resultados incertos, pois a evidência é escassa e em pouca quantidade.
6. Pregabalina para dor neuropática em adultos.	Derry et al. (2019)	Acessar a eficácia da analgesia e os efeitos adversos de pregabalina para dor neuropática crônica em adultos.	Foram utilizadas as plataformas Medline, CENTRAL e Embase, pesquisados estudos clínicos randomizados de 2009 a 2018.	Este estudo mostrou a eficácia do uso de pregabalina em neuralgia pós-herpética e neuralgia diabética, mas ineficácia em neuropatia por vírus HIV e neuropatia central.
7. Intervenções farmacológicas e não-farmacológicas para dor neuropática por vírus HIV. Uma revisão sistemática e meta-análise.	Amaniti et al. (2019)	Avaliar a eficácia e segurança do tratamento farmacológico e não-farmacológico para controle da dor em pacientes com neuropatia por HIV.	Foram utilizadas as plataformas Medline, Embase, Scopus/Elsevier, CENTRAL, o registro de ensaios clínicos dos EUA e o International Web Science.	Neste estudo, somente a acupuntura e a moxabustão forneceram alívio da dor significativo comparado ao placebo entre as medidas não-farmacológicas.
8. Tramadol para dor neuropática em adultos.	Duehmke et al. (2017)	Acessar a eficácia da analgesia do tramadol em comparação ao placebo ou outras intervenções para o tratamento da dor neuropática crônica em adultos.	Foram utilizadas as plataformas Medline, CENTRAL e Embase, e pesquisados ensaios clínicos randomizados duplo-cegos.	Este artigo concluiu que pouco se sabe sobre o uso de tramadol na dor neuropática. As publicações analisadas apresentaram alto potencial de serem tendenciosas, e os efeitos adversos foram maiores que no placebo.
9. Benefícios e malefícios causados no manejo da dor neuropática com pregabalina: uma revisão rápida e meta-análise de ensaios randomizados.	Onakpoya et al. (2019)	Acessar os benefícios e malefícios no manejo de dor neuropática com pregabalina.	Revisão rápida e meta-análise de 28 estudos fase 3, randomizados, com controle de placebo, com 6087 participantes no total.	Este estudo mostrou que a pregabalina é eficaz no manejo de alguns sintomas, mas o seu uso aumenta o risco de efeitos adversos.
10. Morfina para dor neuropática crônica em adultos.	Cooper et al. (2017)	Acessar os efeitos analgésicos e os efeitos adversos do uso de morfina em dor neuropática crônica em adultos.	Foram utilizadas as plataformas CENTRAL, Embase e Medline, além de registros online de ensaios clínicos.	As evidências deste estudo foram insuficientes para demonstrar eficácia ou ineficácia da morfina em qualquer etiologia de dor neuropática.

11. Oxcarbazepina para dor neuropática.	Zhou et al. (2017)	Acessar os benefícios e malefícios de oxcarbazepina em diferentes etiologias de dor neuropática.	Foram pesquisadas publicações nas plataformas Medline, Cochrane, CENTRAL e Embase, e as bases de dados da Organização Mundial da Saúde, do Instituto Nacional de Saúde dos EUA e do Sistema de Retenção de Biomedicina da China.	Há pouca evidência que há eficácia no uso de oxcarbazepina para dor neuropática diabética, radiculopatia e demais neuropatias. Os que mostram eficácia são estudos pequenos, de medidas heterogêneas e alto risco de publicação tendenciosa.
13 . Uma revisão sistemática de acupuntura para neuropatia periférica induzida por quimioterapia	Li, Giustini & Seely. (2019)	Avaliar a eficácia da acupuntura para tratamento da neuropatia induzida por quimioterapia.	Foram utilizadas as plataformas CENTRAL, Medline, CINAHL e o site ClinicalTrials.gov.	O estudo não achou evidências suficientes para recomendar a acupuntura para tratamento ou prevenção de neuropatia induzida por quimioterapia.
14 .Capsaicina tópica (alta concentração) para dor neuropática em adultos.	Derry et al. (2017)	Revisar as evidências para eficácia e tolerabilidade da aplicação tópica de capsaicina para dor neuropática crônica em adultos.	Foram pesquisadas publicações nas plataformas Embase, Medline e CENTRAL.	Este estudo mostrou que o uso da capsaicina tópica se mostrou eficaz no controle da analgesia da neuralgia pós-herpética, neuropatia do vírus HIV e neuropatia diabética. No entanto, as evidências possuíam média ou baixa qualidade.
15 . Manejo farmacológico de neuropatia dolorosa periférica: uma revisão sistemática.	Liampas et al. (2021)	Avaliar as evidências atuais de intervenções farmacológicas para neuropatia dolorosa periférica.	Foi feita uma pesquisa sistemática na plataforma PubMed, com eleição de 83 estudos.	Este estudo encontrou que os fármacos com melhores resultados foram a amitriptilina, duloxetina, gabapentina, pregabalina e venlafaxina, como monoterapias.
16 . Uma revisão sistemática do tratamento da neuropatia diabética dolorosa pelo fenótipo da dor versus tratamento baseado em comorbidades médicas	Rolim et al. (2017)	Avaliar se o fenótipo da dor ou comorbidades influenciam a resposta do paciente a um tratamento de neuropatia diabética dolorosa específico.	Esta revisão sistemática fez uso das seguintes plataformas: PubMed e Medline.	Esta revisão concluiu que a fenotipagem da neuropatia diabética dolorosa pode otimizar os resultados clínicos e pode, no futuro, levar a uma medicina menos empírica e a tratamentos da dor mais personalizados.
17. Medicamentos fitoterápicos ou preparações para dor neuropática	Boyd et al. (2019)	Avaliar a eficácia analgésica e o benefício de medicamentos fitoterápicos ou preparações para dor neuropática e os eventos adversos associados ao seu uso.	Foram utilizadas as plataformas Cochrane Database of Systematic Reviews, Medline, Embase, CINAHL e AMED.	Este estudo concluiu que não havia evidências suficientes para determinar se a noz-moscada ou a erva-de-são-joão têm alguma eficácia significativa em condições de dor neuropática.
18. A eficácia da suplementação de vitamina D na neuropatia diabética dolorosa.	Wei et al. (2020)	Avaliar a eficácia da suplementação de vitamina D no tratamento da neuropatia diabética dolorosa.	Foram utilizadas as plataformas PubMed, Web of Science, Embase, Cochrane Library, CNKI, VIP, CBM e Wanfang Database.	Nesta revisão sistemática e meta-análise, serão fornecidas evidências de dados de maior qualidade sobre a suplementação de vitamina D para neuropatia diabética dolorosa.
19 . Eficácia e segurança relativas de intervenções farmacoterapêuticas para neuropatia periférica diabética: uma revisão sistemática e meta-análise de Bayesian Network	Asrar et al. (2021)	Avaliar a eficácia e segurança relativa das intervenções utilizadas no manejo da dor na neuropatia periférica diabética e classificar sua ordem.	Ensaio clínicos randomizados e controlados foram identificados por meio de uma exploração abrangente e sistemática da literatura, utilizando, sobretudo, os bancos de dados PubMed, EMBASE, Ovid e Cochrane Library.	Esta revisão sistemática e meta-análise concluiu que a nortriptilina mostrou vantagem em relação a outras drogas em atingir 30% e 50% de redução da dor desde o início. A gabapentina mostrou uma redução significativa de 50% da dor em relação ao placebo.

20. Eficácia da metilcobalamina combinada com acupuntura no tratamento da neuropatia periférica diabética de idosos	Duan et al. (2020)	Avaliar se há eficácia na associação de metilcobalamina e acupuntura no tratamento da neuropatia diabética periférica.	Foram usadas as plataformas Cochrane Library, PubMed, Embase, CINAHL, PsycINFO, Wangfang e China National Knowledge Infrastructure.	Este estudo fornece evidências atuais dos benefícios da acupuntura para pacientes com neuropatia periférica diabética.
21 . Revisão sistemática da eficácia das intervenções auto iniciadas para diminuir a dor e os distúrbios sensoriais associados à neuropatia periférica.	Ogle et al. (2020)	Avaliar a eficácia das atividades de autocuidado que os pacientes com NP iniciam por conta própria para aliviar os sintomas de NP e melhorar a qualidade de vida.	Foram usadas as plataformas Cumulative Index of Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), Cochrane Library, Embase, Joanna Briggs Institute, Medline e Scopus.	Esta revisão identificou que uma série de estratégias de autocuidado que foram iniciadas pelos pacientes, incluindo calor, exercícios, meditação e terapia de estimulação elétrica nervosa transcutânea (TENS), podem reduzir os sintomas de NP auto-relatados.
22. Acetil-L-carnitina na neuropatia periférica dolorosa: uma revisão sistemática.	Di Stefano et al. (2019)	Avaliar se o uso da Acetil-L-carnitina é seguro e eficaz para o tratamento da neuropatia periférica.	Foram utilizadas as plataformas PubMed, Embase e Cochrane Database of Systematic Reviews.	Esta revisão sistemática mostra que o uso da ALC é um tratamento eficaz e seguro na neuropatia periférica dolorosa, especialmente em pacientes diabéticos.
23 . Efeitos da neuromodulação não invasiva na neuropatia periférica diabética dolorosa: uma revisão sistemática e meta-análise.	Zeng et al. (2020)	Avaliar os efeitos da neuromodulação não invasiva na avaliação da dor e na velocidade de condução nervosa em pacientes com DPN	Foram utilizadas as plataformas Medline, Web of Science, Scopus, Cochrane Central, Lilacs, Embase, Pedro e China National Knowledge Infrastructure database.	Esta revisão sistemática e meta-análise mostra que as neuromodulações não invasivas elétrica central e periférica podem reduzir a dor neuropática entre os pacientes com dor neuropática periférica diabética.
24 . O caso de agulhamento local em ensaios clínicos randomizados bem-sucedidos de neuropatia periférica: uma revisão sistemática de acompanhamento.	Dimitrova, Murchison & Oken. (2018)	Uma exploração mais aprofundada da seleção de pontos para o tratamento de cada condição neuropática.	Foram utilizadas as plataformas Medline, Cochrane Library, Scopus, Clintrials.org, AMED e CINAHL.	Esta revisão sistemática mostra que um exame cuidadoso dos pontos de acupuntura usados em testes de mono e polineuropatia confirma que a maioria dos pontos de acupuntura selecionados se sobrepõem às vias dos nervos implicados nas condições neuropáticas específicas abordadas.
25. Injeção nos pontos de acupuntura de Zusanli (ST36) para neuropatia periférica diabética: uma revisão sistemática de ensaios controlados randomizados.	Wang et al. (2018)	O estudo teve como objetivo avaliar a eficácia e segurança da injeção de pontos de acupuntura para neuropatia periférica diabética no ST36, avaliando sistematicamente as evidências publicadas até o momento.	Foram utilizadas as plataformas PubMed, Cochrane Library, China National Knowledge Infrastructure database (CNKI) e Chinese Science and Technology Periodical Database (VIP), Wangfang Database and Sino-Med Database.	Evidências limitadas sugerem que a injeção de ST36 parece ser segura e potencialmente eficaz na redução do escore de dor e na melhora da NDP em comparação com a injeção intramuscular do mesmo medicamento. No entanto, a má qualidade metodológica e de relatório reduziu a confiança nas descobertas.
26 . Efeitos da vibração de corpo inteiro em indivíduos com neuropatia periférica diabética: uma revisão sistemática.	Robinson, Barreto & Plentz (2018)	Resumir os efeitos da vibração de corpo inteiro em resultados importantes para pacientes com neuropatia periférica diabética.	Foram utilizadas as plataformas Medline, PEDro, Cochrane Central e Google Scholar.	Esta revisão sistemática concluiu que evidências de qualidade muito baixa sugerem que a vibração de corpo inteiro tem um leve efeito positivo no controle glicêmico em pacientes com NPD, melhorando a dor neuropática e o equilíbrio.

27. Eficácia das modalidades eletrofísicas na reabilitação sensório-motora de neuropatias radial, ulnar e mediana: uma meta-análise.	Bula-Oyola et al. (2021)	Fornecer uma visão geral integrativa da eficácia dessas modalidades na reabilitação sensório-motor em comparação com placebo, terapia manual ou entre eles.	Foram usadas as plataformas Biomed Central, Ebscohost, Lilacs, Ovid, PEDro, Sage, Scopus, Science Direct, Semantic Scholar, Taylor & Francis e Web of Science.	Nesta meta-análise foram identificados resultados favoráveis no alívio da dor, melhora dos sintomas, estado funcional e parâmetros neurofisiológicos para algumas modalidades eletrofísicas, principalmente quando aplicadas com uma tala.
--	--------------------------	---	--	--

Fonte: Autores.

4. Discussão

Os resultados evidenciam que a dor neuropática é descrita como uma série de sensações desagradáveis causadas por acometimento do sistema nervoso somatossensorial que inclui mecanismos fisiopatológicos de origem central ou periférica, capaz de provocar sensações, como: sensibilidade dolorosa a estímulos indolores (alodínea), aumento de sensação dolorosa em estímulos dolorosos (hiperalgesia), sensação de formigamento (parestésias), entre outros (Julian et al., 2020) (Duehmk et al., 2017).

Em relação às etiologias, tem como principais causas: diabetes mellitus, infecção por herpes zoster ou HIV, quimioterapias oncológicas, lesão traumática, amputação (dor no membro fantasma), neuralgia de trigêmeo, deficiência de B12, acidente vascular cerebral e lesão de medula (Dimitrova et al., 2017) (Cooper et al., 2017). Desse modo, as possibilidades terapêuticas de manejo da dor são propostas em abordagem multidisciplinar, incorporando intervenções farmacológicas e não farmacológicas, com eficácia variável conforme a etiologia da dor (Hou et al., 2018).

Tratamentos Farmacológicos

As medicações anticonvulsivantes são muito usadas no tratamento da dor neuropática, devido a fisiopatologia compartilhada desse tipo de dor com a epilepsia, dessa classe farmacológica é representada por lamotrigina, carbamazepina, gabapentina, pregabalina e outros, contudo o benefício da oxcarbazepina, derivada da carbamazepina, na neuropatia dolorosa tem baixa evidência (Zhou et al., 2017) (Wiffen et al., 2017).

A pregabalina produz analgesia por ação antagonista nos canais de cálcio, segundo Onakpoya et al. (2019), reduz significativamente a dor neuropática periférica e a interferência do sono, mas aumenta o risco de efeitos adversos, dentre eles: aumento de peso, sonolência, vertigem, entre outros, portanto cabe ao médico ponderar os riscos e benefícios ao paciente. Paralelamente, Derry et al. (2019) ressalta que o uso de pregabalina é eficaz para neuralgia pós-herpética, neuropatia diabética periférica dolorosa e dor neuropática pós-traumática, mas sem eficácia para neuropatia por HIV. Enquanto Rolim et al. (2017), sugere que a dor paroxística responde melhor à pregabalina em relação a outros anticonvulsivantes. Quanto à gabapentina, é eficaz para Neuropatia por HIV e Neuropatia Periférica Diabética (Liampas et al., 2021) (Asrar et al., 2021).

De acordo com Rolim et al. (2019), o aminoácido acetil-L-carnitina induz efeitos neuroprotetores e neurotróficos nos nervos periféricos, podendo reparar nervos acometidos e ter efeitos terapêuticos para neuropatia diabética periférica dolorosa, entretanto as evidências de redução da dor e de efeitos adversos ainda são incertas. O uso de suplementação de vitamina B12 pode ser benéfico para neuropatias diabéticas, relacionadas ao álcool e neuralgia pós-herpética, sem relatos de eventos adversos (Julian et al., 2020). Acerca da deficiência de vitamina D em pacientes diabéticos, não há evidência convincente que a suplementação melhore os sintomas dolorosos (Wei et al., 2020). A melhor evidência terapêutica para a neuropatia diabética aponta para a eficácia da amitriptilina, duloxetina, gabapentina, pregabalina e venlafaxina em monoterapias e oxicodona em terapia complementar (Liampas et al., 2021). Além disso, a duloxetina e pregabalina são mais benéficas em monoterapia que associadas (Rolim, et al. 2019).

Em relação aos analgésicos opioides, apesar de serem muito usado para dores moderadas e intensas, Cooper et al. (2017) revela que não há evidências concretas de que a morfina oral seja eficaz no alívio da dor neuropática em longo prazo, ao passo que Duehmke et al., (2017) aponta que não há evidências convincentes de que o uso do tramadol, um opióide menos potente que a morfina, seja eficaz no alívio da dor neuropática.

Sobre os tratamentos tópicos, Derry et al., (2017) evidencia que a aplicação de adesivo de capsaicina 8%, por 30 a 90 minutos oferece alívio da dor por até 12 semanas em pessoas com neuralgia pós-herpética ou neuropatia por HIV, mas pode haver reações locais como queimação e eritema, o alto custo da medicação é limitante. Quanto aos fitoterápicos, não há evidência suficiente para definir benefício da noz-moscada ou erva de São João para dor neuropática (Boyd et al., 2019).

Medicamentos Indutores De Dor Neuropática

A neuropatia periférica pode ser um efeito adverso comum devido a neurotoxicidade dos agentes quimioterápicos, como taxanos, alcaloides vinca e complexos com platina e talidomida, por isso a duloxetina é recomendada pela Sociedade Americana de Oncologia Clínica. (Hou et al., 2018). Quanto à acupuntura no controle da dor induzida por quimioterapia, por mais que os estudos analisados apontem melhora significativa e benefícios adicionais, como redução de estresse e qualidade de sono, tais evidências são de muito baixo nível. (Li et al., 2019). Ademais, Julian et al. (2020) relata que o regime oral de vitamina B12 não previne o desenvolvimento de neuropatia periférica induzida por quimioterapia, nem reduz o escore de dor em comparação ao grupo placebo. A Acetil-L-carnitina pode reduzir a intensidade da dor neuropática induzida por terapia antirretroviral em HIV positivos, entretanto para quimioterapia oncológica não se observou efeitos positivos. (Di Stefano et al., 2019) (Amaniti et al., 2019).

Tratamentos Não Farmacológicos

A acupuntura é eficaz na neuropatia diabética, paralisia de Bell e Síndrome do Túnel do Carpo e pode ser eficaz na neuropatia relacionada ao HIV (Dimitrova et al., 2018) (Duan et al., 2020). Entretanto a falta de cegamento dos pacientes analisados compromete a metodologia dos estudos, pois a medicina tradicional chinesa considera que a percepção da manipulação dos pontos de acupuntura é crucial para o benefício terapêutico, o que gera expectativa positiva no sujeito e pode interferir na avaliação subjetiva e objetiva da dor. (Dimitrova et al., 2017) (Wang et al. 2018). Além do mais, as evidências são insuficientes para recomendar a acupuntura como prevenção ou tratamento na neuropatia induzida por quimioterapia (Li et al., 2019).

As intervenções auto iniciadas como terapias de calor, exercícios, meditação e estimulação elétrica transcutânea para redução de sintomas dolorosos em neuropatia se mostraram favoráveis, porém a baixa qualidade dos estudos exige cautela nas recomendações, o médico pode encorajar os pacientes a aderir estratégias de alívio da dor auto gerenciadas, devido risco mínimo. (Ogle et al., 2020).

A neuromodulação não invasiva em pacientes com sintomas de resistência ou intolerância a medicamentos analgésicos podem ser alternativas seguras, mas são necessárias mais evidências antes que as recomendações de tratamento possam ser feitas. (Zeng et al., 2020). Terapias eletrofísicas como terapia a laser de baixa intensidade mostraram resultados favoráveis nos sintomas e reabilitação sensorio-motora, mas nenhum considerado clinicamente significativo (Bula-Oyola et al., 2021). Por fim, terapias de vibração de corpo inteiro sugerem efeito positivo na dor, mas as evidências também são de baixa qualidade (Robinson et al., 2018).

5. Conclusão

A dor neuropática acomete o sistema nervoso somatossensorial e está relacionada com a sensação de dor à ausência ou mínima potência de estímulo, podendo desencadear até reação exagerada. Seu diagnóstico é basicamente clínico, podendo ser solicitado também exames complementares. A análise dos estudos mostrou que boa parte das pesquisas envolvendo tratamentos não farmacológicos não possuía evidências suficientes para comprovar sua eficácia, dependendo assim, do aconselhamento médico. Ao passo que aqueles que relacionavam seu tratamento com anticonvulsivantes mostraram bons resultados, porém os tratamentos farmacológicos ainda são limitados.

Diante disso, compreende-se a necessidade de maior enfoque da comunidade científica para melhor elaboração de pesquisas que abordem novos tratamentos farmacológicos e não farmacológicos, visando ampliar as possibilidades terapêuticas e definir consensos gerais e específicos para cada etiologia da dor neuropática, considerando seus benefícios e efeitos colaterais.

Referências

- Amaniti, A., Sardeli, C., Fyntanidou, V., Papakonstantinou, P., Dalakakis, I., Mylonas, A., & Grosomanidis, V. (2019). Pharmacologic and non-pharmacologic interventions for HIV-neuropathy pain. A systematic review and a meta-analysis. *Medicina*, 55(12), 762.
- Asrar, M. M., Kumari, S., Chandrasekhr, B., Bhansali, A., & Bansal, D. (2021). Relative efficacy and safety of pharmacotherapeutic interventions for diabetic peripheral neuropathy: a systematic review and bayesian network meta-analysis. *Pain Physician*, 24(1), E1.
- Boyd, A., Bleakley, C., Hurley, D. A., Gill, C., Hannon-Fletcher, M., Bell, P., & McDonough, S. (2019). Herbal medicinal products or preparations for neuropathic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (4).
- Bula-Oyola, E., Belda-Lois, J. M., Porcar-Seder, R., & Page, Á. (2021). Effectiveness of electrophysical modalities in the sensorimotor rehabilitation of radial, ulnar, and median neuropathies: A meta-analysis. *PloS one*, 16(3), e0248484.
- Cooper, T. E., Chen, J., Wiffen, P. J., Derry, S., Carr, D. B., Aldington, D., ... & Moore, R. A. (2017). Morphine for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane database of systematic reviews*, (5).
- Derry, S., Bell, R. F., Straube, S., Wiffen, P. J., Aldington, D., & Moore, R. A. (2019). Pregabalin for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (1).
- Derry, S., Rice, A. S., Cole, P., Tan, T., & Moore, R. A. (2017). Topical capsaicin (high concentration) for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (1).
- Di Stefano, G., Di Lionardo, A., Galosi, E., Truini, A., & Cruccu, G. (2019). Acetyl-L-carnitine in painful peripheral neuropathy: a systematic review. *Journal of pain research*, 12, 1341.
- Dimitrova, A., Murchison, C., & Oken, B. (2017). Acupuncture for the treatment of peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 23(3), 164-179.
- Dimitrova, A., Murchison, C., & Oken, B. (2018). The case for local needling in successful randomized controlled trials of peripheral neuropathy: A follow-up systematic review. *Medical acupuncture*, 30(4), 179-191.
- Duan, Y. H., Liu, A. X., Su, H. X., Lv, J. H., Gong, X. Y., & Wang, L. (2020). Effectiveness of acupuncture combined mecobalamin in the treatment of elderly diabetic peripheral neuropathy: A protocol of systematic review and meta-analysis. *Medicine*, 99(23).
- Julian, T., Syeed, R., Glasgow, N., Angelopoulou, E., & Zis, P. (2020). B12 as a Treatment for peripheral neuropathic pain: a systematic review. *Nutrients*, 12(8), 2221.
- Kolber, M. R., Ton, J., Thomas, B., Kirkwood, J., Moe, S., Dugré, N., & Perry, D. (2021). PEER systematic review of randomized controlled trials: management of chronic low back pain in primary care. *Canadian Family Physician*, 67(1), e20-e30.
- Li, K., Giustini, D., & Seely, D. (2019). A systematic review of acupuncture for chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Current Oncology*, 26(2), 4261.
- Liampas, A., Rekatsina, M., Vadalouca, A., Paladini, A., Varrassi, G., & Zis, P. (2021). Pharmacological management of painful peripheral neuropathies: a systematic review. *Pain and Therapy*, 10(1), 55-68. *Pain and Therapy*, v. 10, n. 1, p. 55-68.
- Ogle, T., Alexander, K., Miaskowski, C., & Yates, P. (2020). Systematic review of the effectiveness of self-initiated interventions to decrease pain and sensory disturbances associated with peripheral neuropathy. *Journal of Cancer Survivorship*, 14(4), 444-463.
- Hou, S., Huh, B., Kim, H. K., Kim, K. H., & Abdi, S. (2018). Treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: systematic review and recommendations. *Pain Physician*, 21(6), 571.

- Robinson, C. C., Barreto, R. P. G., & Plentz, R. D. M. (2018). Effects of whole body vibration in individuals with diabetic peripheral neuropathy: a systematic review. *Journal of musculoskeletal & neuronal interactions*, 18(3), 382.
- Rolim, L. C., da Silva, E. M., Flumignan, R. L., Abreu, M. M., & Dib, S. A. (2019). Acetyl-L-carnitine for the treatment of diabetic peripheral neuropathy. *The Cochrane database of systematic reviews*, 6(6).
- Rolim, L. C., Koga da Silva, E. M., De Sá, J. R., & Dib, S. A. (2017). A systematic review of treatment of painful diabetic neuropathy by pain phenotype versus treatment based on medical comorbidities. *Frontiers in Neurology*, 8, 285.
- Wang, L. Q., Chen, Z., Zhang, K., Liang, N., Yang, G. Y., Lai, L., & Liu, J. P. (2018). Zusanli (ST36) acupoint injection for diabetic peripheral neuropathy: a systematic review of randomized controlled trials. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 24(12), 1138-1149.
- Wei, W., Zhang, Y., Chen, R., Qiu, X., Gao, Y., & Chen, Q. (2020). The efficacy of vitamin D supplementation on painful diabetic neuropathy: Protocol for a systematic review and meta-analysis. *Medicine*, 99(31).
- Wiffen, P. J., Derry, S., Bell, R. F., Rice, A. S., Toelle, T. R., Phillips, T., & Moore, R. A. (2017). Gabapentin for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (6).
- Zeng, H., Pacheco-Barrios, K., Cao, Y., Li, Y., Zhang, J., Yang, C., & Fregni, F. (2020). Non-invasive neuromodulation effects on painful diabetic peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis. *Scientific reports*, 10(1), 1-11.
- Zhou, M., Chen, N., He, L., Yang, M., Zhu, C., & Wu, F. (2017). Oxcarbazepine for neuropathic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (12).