

Prevenção da Dor Fantasma com Uso de Cloridrato de Amitriptilina

Amitriptyline for Phantom-limb Pain Prevention

Flavia Claro da Silva¹, Fabíola Caó de Barros Moreno², Paulo Francisco Mascarenhas Bender³, Carmen Dulce Barros de Carvalho⁴

Resumo

A dor do membro amputado é uma seqüela comum da amputação de um membro do corpo e, até os dias de hoje, a sua etiologia não está totalmente esclarecida. Embora o seu principal mecanismo de ação seja as alterações no Sistema Nervoso Central (SNC), se admite que haja também influência dos mecanismos periféricos e psicológicos. O uso dos adjuvantes, principalmente os antidepressivos tricíclicos (ADT), no tratamento deste tipo de dor crônica, é amplamente realizado, porém sem resultados consistentes ou com comprovação científica. Contudo, o uso dos ADT mostra-se eficaz para tratamento de diversas síndromes álgicas, em parte devido à sua ação central de inibição do transporte neuronal e ao bloqueio do transporte de serotonina nas vias supressoras, fato que antecede o seu mecanismo antidepressivo ou psicotrópico propriamente dito. Este artigo de opinião se destina a propor o uso dos ADT como droga preventiva no tratamento da dor do membro fantasma.

Palavras-chave: Dor; Membro-fantasma; Antidepressivos tricíclicos

¹Médica Anestesiologista, Responsável pelo Serviço de Terapia Analgésica Oncológica do Instituto Nacional de Câncer (INCA), RJ

²Coordenadora da Pós-Graduação em Terapia Analgésica Oncológica do INCA. Pós-Graduação em Geriatria, Médica *Staff* do Serviço de Dor Crônica do INCA, RJ

³Médico Anestesiologista do INCA, RJ

⁴Médica nefrologista, Acupunturista do HEMORIO - RJ. Pós-Graduação em Terapia Analgésica Oncológica no INCA, RJ

Endereço para correspondência: Flavia Claro da Silva. Praça da Cruz Vermelha, nº 23 - Centro - Rio de Janeiro (RJ), Brasil - CEP: 20230-130.
E-mail: fla_claro@hotmail.com

INTRODUÇÃO

A dor do membro amputado é uma seqüela comum da amputação, ocorrendo em até 80% dos pacientes submetidos a este procedimento¹. Ela compreende um fenômeno sensitivo subjetivo, com etiologia e fisiopatologia ainda não totalmente conhecidas. Essa síndrome subjetiva inclui: dor residual no coto da amputação, sensação do membro fantasma e dor no membro fantasma. Embora sejam abordadas no mesmo espectro clínico, possuem definições distintas: a "dor fantasma" é definida como a sensação dolorosa referente ao membro perdido; a "dor no coto" é localizada na extremidade da amputação; e a "sensação do membro fantasma" é definida como qualquer sensação no membro perdido, exceto dor².

A dor fantasma é mais comum após amputação de membros superiores ou inferiores, mas também pode ocorrer após amputação de qualquer região corporal como mama, reto, dente, pênis, língua e outros. Relatos de alterações sensitivas subjetivas, como: pontada, queimação, dormência e câimbra, são comumente descritas na extremidade do membro ou órgão fantasma³.

As alterações do SNC parecem ser o principal mecanismo envolvido neste fenômeno, porém mecanismos periféricos e psicológicos não estão descartados. Uma fascinante, mas não resolvida questão é saber quando e como essas mudanças poderão ser prevenidas³.

Os psicotrópicos são usados como adjuvantes no tratamento da dor. São fármacos utilizados para outras finalidades que não a dor, mas contribuem na analgesia, no desempenho psíquico, no apetite e no sono dos doentes com dor².

Em situações específicas, são úteis na prevenção de determinadas patologias⁴. Entre as várias medicações deste grupo, incluem-se os antidepressivos tricíclicos (ADT) e, destes, a amitriptilina é o mais utilizado no tratamento da dor.

A eficácia dos antidepressivos (AD) no tratamento da dor, especialmente a dor crônica neuropática e/ou por nocicepção^{5,6,7,8} na profilaxia da enxaqueca^{9,10} e da neuralgia pós-herpética^{11,12}, está bem documentada em diversos ensaios clínicos, porém o tratamento e a prevenção da dor fantasma ainda apresentam resultados inconsistentes. São poucos os tratamentos propostos, sendo a maioria deles baseados em relatos sem comprovação científica.

Este artigo tem por objetivo rever as propriedades farmacológicas do cloridrato de amitriptilina e sua possível ação na prevenção da dor fantasma.

PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS DOS ANTIDEPRESSIVOS

MECANISMOS DE AÇÃO E PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS DOS ADT

Vários mecanismos estão relacionados à eficácia dos AD. Eles são aminas terciárias com efeito anti-histamínico. Seu efeito analgésico é atribuído, inicialmente, à inibição do transporte neuronal (recaptação) de noradrenalina e a um variável bloqueio no transporte de serotonina nas vias supressoras de dor que, a partir do tronco encefálico, projetam-se nas unidades neuronais do corno posterior da medula espinhal (CPME), e nas estruturas modulatórias encefálicas envolvidas tanto na modulação da dor aguda¹³ como na dor crônica com depressão¹⁴. O efeito analgésico independe da modificação do humor, pois se manifesta entre o quarto e quinto dia após a prescrição, enquanto o efeito antidepressivo ocorre após a terceira semana¹⁵. Apesar do efeito psicotrópico ser importante no doente com dor, este não deve estar relacionado à eficácia analgésica dos AD, por esta ser superior à de outros psicotrópicos como, por exemplo, os diazepínicos. O metabolismo da maioria dos AD é bastante dependente da atividade de isoenzimas hepáticas e intestinais do denominado sistema enzimático P450 (CYP450) com mais de 30 enzimas variantes³.

O conhecimento das propriedades farmacológicas dos AD permanece incompleto, e sua interpretação coerente é limitada pela ausência de uma teoria psicobiológica integralmente aceita sobre os distúrbios do humor¹⁴.

Doentes com depressão freqüentemente queixam-se de dor crônica, assim como outros acometidos de enfermidades, que cursam com dor crônica, apresentam comportamento depressivo. Essas conexões enfatizam a hipótese de que a depressão pode evoluir com dor e esta pode progredir à depressão, constituindo-se, assim, o ciclo vicioso dor-depressão-dor¹³.

Os efeitos terapêuticos mais freqüentes resultantes da aplicação dos AD são: melhora do humor, diminuição do sentimento de culpa, autoconfiança, regulação do sono e do apetite, melhora da memória, em casos de condições operantes associadas, da disposição física e psíquica, e da dor¹³.

TOLERÂNCIA E DEPENDÊNCIA FÍSICA

Alguma tolerância aos efeitos sedativos e anticolinérgicos tende a se desenvolver com o uso continuado dos ADT. Contudo, vários tipos de AD são utilizados por meses ou anos, com o mínimo risco de perda dos efeitos analgésicos desejáveis^{16,17}.

Ocasionalmente, pacientes mostram dependência física com ADT, como: mal-estar, calafrios, coriza, dores musculares e alterações do sono após descontinuidade súbita, particularmente com altas doses¹⁸. Tais reações fisiológicas à descontinuidade dos AD indicam a prudência de diminuí-los gradualmente por uma semana, ou mais, caso necessário. Os ADT regularmente produzem efeitos autonômicos adversos variados como, por exemplo, os efeitos antimuscarínicos. Estes incluem boca seca e um gosto azedo ou metálico, desconforto epigástrico, constipação, tontura, taquicardia, visão turva (perda da acomodação com risco de glaucoma) e retenção urinária. Os efeitos cardiovasculares abrangem: hipotensão ortostática com risco de quedas e fraturas^{19,20}, taquicardia sinusal e variáveis prolongamentos nos tempos da condução cardíaca, com potencial de arritmias complexas²¹. Aumento do apetite e ganho de peso, sedação e fadiga são atribuíveis aos efeitos centrais dos ADT.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS E CONTRA-INDICAÇÕES

A grande variedade de ação dos AD implica em cuidados como titulação de dose e interação medicamentosa²². O tratamento deve ser iniciado com baixas doses (12,5 - 25 mg/ dia) e titulado conforme o objetivo^{23,17,10}.

São citadas, a seguir, as principais interações e contra-indicações¹¹:

- Risco de sobre-dose relativo ao CYP450, devido à mesma via de metabolismo em uso concomitante de paroxetina, fluoxetina e quinidina.
- Hipotensão ortostática por potencialização com uso de diuréticos, anti-hipertensivos e nitratos.
- Risco de hipertermia, devido à síndrome anticolinérgica, quando associados à atropina, fenotiazinas e hormônios antitireoideanos.
- Níveis séricos e tóxicos se elevam com o uso concomitante de inibidores da monoamina oxidase (IMAO), aspirina, cloranfenicol, metilfenidato, cimetidina, ranitidina, haloperidol, clorpromazina e álcool; também aumentam os efeitos pressóricos e cardíacos com o uso concomitante de isoproterenol, noradrenalina, adrenalina e anfetaminas.
- Reduzem os níveis séricos e os efeitos farmacológicos da levodopa, da fenilbutazona e a eficácia do bretilio. O tabagismo, os corticóides e os barbitúricos reduzem a concentração sérica dos AD.
- Crises serotoninérgicas caracterizadas por mioclonias, hiper-reflexia, tremores, aumento do tônus muscular, febre, diarreia, delírio ou coma podem ocorrer quando em uso concomitante de triptofano, dextrometorfano e anoréticos.
- Os ADT podem ser usados na gestação, devendo-se

evitar seu uso durante o primeiro trimestre, sendo suspensos duas semanas antes do parto.

· Tendo os ADT eliminação hepática e renal, em pacientes geriátricos ou com a função de tais órgãos comprometida, a dosagem deve ser reduzida a 1/3 ou a metade¹².

A dor crônica é uma seqüela comum após cirurgia e representa fonte significativa de incapacidade física, emocional e invalidez, levando a consideráveis conseqüências econômicas²³. Determinadas intervenções, particularmente, amputações, toracotomias, cirurgias da mama, cirurgia da vesícula biliar, cirurgia de hérnia inguinal, apresentam alta incidência de desenvolvimento dessas síndromes dolorosas²³.

Atualmente, as causas de amputações traumáticas em pessoas saudáveis são os acidentes automobilísticos e as explosões de minas terrestres, entre outras. Nos processos patológicos, predominam as doenças vasculares periféricas e neoplasias. Hoje, está bem estabelecido que, potencialmente, todos amputados de membros irão experimentar sensações fantasmas após a cirurgia. Quando não há dor, os problemas se tornam menores, mas em alguns casos o tratamento torna-se muito difícil. Uma abordagem terapêutica clara e racional é um desafio a ser superado. O desenvolvimento de modelo animal, simulando dor neuropática, juntamente com outras pesquisas nesta condição tornam claro que, à injúria nervosa, se segue uma série de modificações no sistema nervoso periférico e no central e que tais mudanças têm um papel na indução e manutenção da cronificação da dor fantasma²⁴.

A incidência de dor crônica, após amputação, pode variar de 30% a 83%²⁴. A dor persistente, após a cicatrização e/ou que perdura por um tempo, além de três a seis meses, tem sido proposta para definir dor crônica. Outra questão em debate é se a dor aguda de forte intensidade é causa de dor crônica, aspecto este que nos conduz aos fatores de risco para dor prolongada após cirurgias como dor prévia à cirurgia, lesão nervosa transoperatória, vulnerabilidade psicológica, entre outros. Esses temas têm sido aventados em publicações recorrentes, como a de Basbaum, concluindo que: "dor persistente deve ser considerada uma doença no sistema nervoso, e não meramente um sintoma de outras condições doentias"²⁵. Utilizando modelos que incorporam fatores fisiopatológicos e psicossociais, Perkins acredita que, a partir dos impulsos nociceptivos contínuos de nervos periféricos lesados, há um incremento da dor aguda e o desenvolvimento precoce da dor crônica de três a 12 meses. Entende-se, então, que a prevenção pode ser possível se a sensibilização puder ser bloqueada.

CONCLUSÃO

Considerando o referencial teórico citado associado à eficácia dos antidepressivos tricíclicos na prevenção de síndromes dolorosas neuropáticas^{25,26,27}, os autores propõem o uso da amitriptilina como terapia preventiva perioperatória em pacientes com amputação de membros. O objetivo é, se não a supressão total da incidência de dor, pelo menos o abrandamento da intensidade, reduzindo o sofrimento desses doentes.

REFERÊNCIAS

1. Probster D, Thuler LCS. Incidência e prevalência de dor fantasma em pacientes submetidos à amputação de membros: revisão de literatura. *Rev Bras Cancerol.* 2006;52(4):395-400.
2. Nikolajsen L, Jensen TS. Phantom limb pain. *Br J Anaesth.* 2001;87(1):107-16.
3. Drummond JP. Neurofisiologia. In: Drummond JP, editor. *Dor neuropática: fisiologia, clínica e terapêutica.* São Paulo: Atheneu; 2000. p. 1-23.
4. Teixeira MJ, Valle LBS. Psicotrôpicos e anticonvulsivantes no tratamento da dor. *Dor é Coisa Séria.* 2005;4(1):14-23.
5. Feinmann C. Pain relief by antidepressants: possible modes of action. *Pain.* 1985;23(1):1-8.
6. Hart FD. The use of psychotropic in rheumatology. *J Int Med Res.* 1976;4:15-9.
7. Paoli F, Darcourt G, Corsa P. Note préliminaire sur l'action de l'impramine dans les états douloureux. *Rev Neurol (Paris).* 1960;102:503-4.
8. Regalado RG. Anafranil in the management of long-term pain: a preliminary report. *J Int Med Res.* 1976;4 Suppl 2:S54-5.
9. Gelenberg AJ. New perspectives on the use of tricyclic antidepressants. *J Clin Psychiatry.* 1989;50 Suppl: S3.
10. Omoigui S. *The pain drugs handbook.* St Louis: Mosby; 1995.
11. Dworkin RH. Prevention of postherpetic neuralgia. *Lancet.* 1999;353(9165):1636-7.
12. Bowsher D. The effects of pre-emptive treatment of postherpetic neuralgia with amitriptyline: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pain Symptom Manage.* 1997;13(6):327-31.
13. Jales Jr LH, Teixeira MJ. Antidepressivos no tratamento da dor. In: Teixeira MJ, Braum FHOJL, Marquez JO, Lin TY, editores. *Dor contexto interdisciplinar.* Curitiba: Maio; 2003. p. 613-31.
14. Oliveira IR, Lima PAP. Depressão e transtornos bipolares. In: Stahl SM. *Psicofarmacologia: base neurocientífica e aplicações práticas.* 2a ed. Rio de Janeiro: Medsi; 2002. p. 130-89.
15. Baldessarini RJ. Drugs and treatment of psychiatric disorders. In: Gilman AF, Rall TW, Nies AS, Taylor P, editors. *The pharmacological basis of therapeutics.* New York: Pergamon Press; 1990. p. 383-435.
16. Tanigushi K. The effect of imipramine, amitriptyline and clonidine administered by iontophoresis on the pain threshold. *Acta Anaesthesiol Belg.* 1995;46:121-5.
17. Monks R, Merskey H. Psychotropic drugs. In: Wall PD, Melzack R, editors. *Textbook of pain.* Edinburgh: Churchill Livingstone; 1989. p. 702-21.
18. Viguera AC, Baldessarini RJ, Friedberg J. Discontinuing antidepressant treatment in major depression. *Harv Rev Psychiatry.* 1998;5(6):293-306.
19. Halle MH, Del Medico VJ, Dilsaver SC. Symptoms of major depression: acute effect of withdrawing antidepressants. *Acta Psychiatr Scand.* 1991;83(3):238-9.
20. Shatan C. Withdrawal symptoms after abrupt termination of imipramine. *Can Psychiatr Assoc J.* 1966;11 Suppl 9:S150-8.
21. Ray WA, Griffin MR, Schaffner W, Baugh DK, Melton LJ 3rd. Psychotropic drug use and the risk of hip fracture. *N Engl J Med.* 1987;316(7):363-9.
22. Roose SP. Modern cardiovascular standards for psychotropic drugs. *Psychopharmacol Bull.* 1992;28(1):35-43.
23. Jaffe JH, Martin WR. Opioid analgesics and antagonists. In: Gilman AF, Rall TW, Nies AS, Taylor P, editors. *The pharmacological bases of therapeutics.* New York: Pergamon Press; 1990. p. 485-521.
24. Nathan IK, Musselman DL, Schatzberg AT, Nemeroff CB. Biology of mood disorders. In: Schatzberg AT, Nemeroff CB, editors. *Textbook of psychopharmacology.* Washington: American Psychiatric Press; 1995. p. 439-77.
25. Basbaum AI. Spinal mechanisms of acute and persistent pain. *Reg Anaesth Pain Med.* 1999;24(1):59-67.
26. Perkins FM, Kehlet H. Chronic pain as an outcome of surgery: a review of predictive factors. *Anaesthesiology.* 2000;93(4):1123-33.
27. McQuay HJ, Tramèr M, Nye BA, Carroll D, Wiffen PJ, Moore RA. A systematic review of antidepressants in neuropathic pain. *Pain.* 1996;68(2-3):217-27. Comment in: *Pain.* 1998;75(1):160-1.

Abstract

Phantom-limb pain is a common sequela of amputation. Its etiology is not well known yet. Central changes seem to be a major determinant of phantom-limb pain, however peripheral and psychological factors may contribute to it. Among all of pharmacological interventions, tricyclic antidepressants seem to be one of the treatments of choice, although there have been no controlled studies of these agents for the approach of phantom-limb pain. Besides, tricyclic antidepressants are worldwide used in the treatment of a great variety of pain syndromes, especially those which have neurophatic aspects. The purpose of this opinion article is to propose the use of the tricyclic antidepressants to the prevention of the phantom-limb pain phenomena.

Key words: Pain; Phantom limb; Antidepressive agents, tricyclic