

Antidepressivos como adjuvantes na dor crónica

Introdução

Os antidepressivos estão entre os analgésicos adjuvantes mais estudados, e destes os mais estudados são os antidepressivos tricíclicos (ATC), sobretudo na dor neuropática. De facto, os antidepressivos, juntamente com os anticonvulsivantes, são considerados fármacos de primeira linha no tratamento da dor neuropática. No entanto, os antidepressivos mostraram-se eficazes no tratamento de outros tipos de dor crónica, incluindo dores músculo-esqueléticas e cefaleias [1]. Além dos ATC, os inibidores da recaptção da serotonina e da noradrenalina (IRSN), antidepressivos mais recentes do que os ATC, também são eficazes. Os antidepressivos inibidores selectivos da recaptção da serotonina (ISRS) não são eficazes no tratamento da dor crónica.

Os antidepressivos reduzem a dor crónica tanto em doentes deprimidos como em doentes não deprimidos, o que sugere que os mecanismos para a analgesia são independentes dos mecanismos antidepressivos [2]. Mas o seu efeito antidepressivo e o seu efeito no sono, sobretudo com os mais sedativos, podem ser benefícios adicionais para quem tiver estes problemas, contribuindo assim para o controlo de vários sintomas, evitando o uso de vários fármacos.

Mecanismo de acção dos antidepressivos no controlo da dor

Os efeitos analgésicos dos antidepressivos produzem-se através das vias endógenas do sistema descendente antinociceptivo. Os efeitos farmacológicos dos antidepressivos envolvem a ligação aos transportadores da noradrenalina e da serotonina. A recaptção desses neurotransmissores é inibida, provocando o aumento dos seus níveis na fenda sináptica [3]. A eficácia dos antidepressivos varia. O “número necessário para tratar” (NNT) é um índice usado para comparar a eficácia da medicação, baseado em vários estudos clínicos. O NNT é definido como o número de doentes que é necessário tratar para que um deles tenha uma redução da intensidade da dor de pelo menos 50%; portanto,

quanto menor for o número, maior é a eficácia do fármaco. Outro índice importante é o “número necessário para causar dano (NNH – number needed to harm) que representa o número de doentes tratados em que um deles tem um efeito adverso significativo; portanto, quanto maior o NNH, maior a segurança do fármaco.

Papel da noradrenalina

A inibição da recaptação da noradrenalina aumenta os efeitos analgésicos, sobretudo através dos receptores α_2 - adrenérgicos no corno dorsal da medula espinal. Os receptores α_2 - adrenérgicos são acoplados à proteína G inibitória que inibe os canais Ca^{2+} dependente de voltagem e inibem a libertação de neurotransmissores excitatórios das fibras aferentes primárias [3]. Ao mesmo tempo, a proteína G acoplada actua nos canais K^+ nas células pós-sinápticas nos cornos dorsais, hiperpolarizando as membranas celulares e diminuindo a excitabilidade. A activação dos receptores α_2 - adrenérgicos nos cornos dorsais produz efeitos antinociceptivos fracos contra os estímulos nocivos, mas são muito eficazes na alodinia e na hiperalgesia associadas à dor neuropática. Nos estados neuropáticos dolorosos, os receptores α_2 - adrenérgicos nos interneurónios colinérgicos mudam de inibitórios para excitatórios por alteração da proteína G, resultante do efeito do factor neurotrófico derivado do cérebro aumentado após dano de nervos [3]. A acetilcolina libertada nos interneurónios, pela estimulação dos receptores α_2 - adrenérgicos, liga-se aos receptores muscarínicos, produzindo analgesia pela libertação de ácido γ -aminobutírico.

Estudos em animais sugerem que o aumento da noradrenalina na medula espinal desempenha um papel crucial nos efeitos inibitórios dos antidepressivos na dor neuropática [3].

O núcleo ceruleus desempenha um papel no controlo da dor através das projecções das fibras nervosas noradrenérgicas na medula espinal. Estes neurónios noradrenérgicos descendentes constituem um mecanismo extremamente importante da analgesia endógena [3]. Os antidepressivos aumentam a noradrenalina ao nível do núcleo ceruleus e inibem a sua actividade através dos

receptores α_2 - adrenérgicos. O efeito dos antidepressivos no núcleo ceruleus envolve provavelmente outros mecanismos cuja complexidade não está ainda completamente esclarecida.

Papel da serotonina

Muitos antidepressivos bloqueiam os transportadores da serotonina, resultando no seu aumento ao nível da fenda sináptica, mas o papel da inibição da serotonina no controlo da dor neuropática é pouco claro. Embora haja comunicações da eficácia dos ISRS em doentes com dor crónica, o NNT é mais alto do que o dos ATC e dos IRNS [3]. Portanto, pensa-se que a serotonina desempenha um papel menos importante do que a noradrenalina no controlo da dor neuropática. No entanto, a administração simultânea de noradrenalina e inibidores selectivos da serotonina, em experimentação em animais, produz um efeito analgésico sinérgico, sugerindo que a serotonina tem uma acção auxiliar. Assim, embora o papel da inibição da serotonina na inibição da dor neuropática seja menos importante, o aumento da serotonina na medula espinal pelos antidepressivos pode ter algum papel no controlo da dor neuropática [3].

Outros mecanismos

O controlo da dor pelos antidepressivos é mais complexo do que atrás descrito e envolve provavelmente outros mecanismos. No entanto, os que, actualmente, se julga serem os principais foram atrás descritos.

Fármacos

Antidepressivos tricíclicos

Os ATC são assim designados devido à sua estrutura química que contém 3 anéis com uma cadeia lateral. Podem dividir-se em aminas secundárias, como a nortriptilina, e terciárias, como a amitriptilina [4].

Antidepressivos como adjuvantes na dor crónica

Os ATC são absorvidos no intestino delgado e sofrem metabolismo de primeira passagem no fígado. Ligam-se extensivamente às proteínas, pelo que interagem com outros fármacos que também se ligam extensamente às proteínas. Distribuem-se amplamente pela circulação sistémica e são altamente lipofílicos.

O pico de concentração plasmática é entre as 2 e as 6 horas. São metabolizados pelas enzimas do citocromo P450 e a maioria tem uma semivida de eliminação de cerca de 24 horas [4].

Os ATC são agentes de primeira linha para o controlo da dor neuropática incluindo neuropatia diabética dolorosa, nevralgia pós-herpética e dor central. O NNT dos ATC para a dor neuropática é de 3,6 (IC 95%: 3,0-4,5). Os ATC podem ser eficazes noutros tipos de dor como nas cefaleias, incluindo nas enxaquecas, na dor lombar crónica, na fibromialgia e em dores crónicas generalizadas, na síndrome do intestino irritável e na dor pélvica crónica [4]. No entanto, parecem não ser eficazes na dor neuropática associada à infecção por VIH nem na radiculopatia lombar [2].

Efeitos indesejáveis

Os efeitos indesejáveis comuns incluem a visão turva, xerostomia, obstipação, retenção urinária, hipotensão, taquicardia, tremor, aumento de peso e disfunção sexual [4]. No entanto, há variações entre eles. As amins terciárias são sedativos e causam mais efeitos anticolinérgicos do que as amins secundárias.

Com o tempo pode estabelecer-se alguma tolerância em relação a alguns dos efeitos indesejáveis. Se for necessário pode usar-se medicação para contrariar algum desses efeitos, como a pilocarpina para a xerostomia ou a tansulosina para a retenção urinária [4].

Os ATC não devem ser prescritos a doentes com bloqueio de ramo direito, alterações hidroelectrolíticas graves ou outras alterações da condução cardíaca ou arritmias que possam prolongar o intervalo QTc e, assim, aumentar o risco de arritmia letal [4]. Os efeitos cardíacos são dependentes da dose, mas se um ECG de base for normal, em geral não haverá problemas.

Nos idosos, os ATC devem ser prescritos com cuidado, e em certos casos não devem ser prescritos de todo, devido aos efeitos anticolinérgicos que podem agravar retenção urinária, incluindo na hiperplasia benigna da próstata, glaucoma de ângulo fechado, problemas de equilíbrio e de marcha e alterações cognitivas, incluindo a demência [4]. Em doentes desidratados e com hipotensão ortostática não devem ser prescritos.

Os ATC diminuem o limiar das convulsões, pelo que devem ser usados com cuidado em doentes com risco aumentado para convulsões, como em doentes epiléticos. Deve evitar-se usar os ATC juntamente com inibidores da MAO, dado o risco de crises hipertensivas. A sobredosagem dos ATC é perigosa e potencialmente fatal, não devendo assim ser usados em doentes suicidas ou em doentes impulsivos [4].

A amitriptilina é o ATC mais antigo e mais estudado. A nortriptilina é também um ATC e o metabolito mais activo da amitriptilina. A nortriptilina tem sido usada no tratamento da dor, sobretudo na dor neuropática. A nortriptilina é muitas vezes preferida à amitriptilina devido a reputedamente ter uma incidência menor de efeitos indesejados, o que poderia aumentar a adesão dos doentes ao tratamento e torná-la particularmente útil para os idosos, mais propensos a sofrer efeitos indesejados [5]. Em 2010, numa recomendação da *Neuropathic Pain Special Interest Group of the International Association for the Study of Pain* declarava-se que as amins terciárias, como a amitriptilina, só se deviam usar se as secundárias, como a nortriptilina, não estivessem disponíveis [6]. No entanto, uma revisão *Cochrane* de 2015 concluiu que os dados disponíveis não apoiam o uso da nortriptilina como tratamento de primeira linha da dor neuropática [5].

Há a noção de que os ATC são menos toleráveis do que os antidepressivos mais recentes. No entanto, os estudos sugerem que a sobrecarga dos efeitos laterais dos ISRS e dos IRNS é semelhante [4]. De facto, as desvantagens e os riscos dos ATC em comparação com os antidepressivos mais

Antidepressivos como adjuvantes na dor crónica

recentes têm sido exagerados, talvez como resultado das influências comerciais, viés de patrocínio e publicidade [7].

O NNH para os ATC calculado para sintomas como sonolência, tonturas, xerostomia, obstipação, náuseas, retenção urinária, sudção, cefaleias, visão turva, palpitações, irritabilidade e ataxia é de 6 (IC 95%: 4,2-10,7) [8]. Esses efeitos indesejáveis provocou a suspensão do tratamento em 20% dos doentes, incluindo em ensaios clínicos.

Interrupção do tratamento

A interrupção abrupta do ATC provoca uma síndrome de descontinuação em cerca de 40%. Os doentes devem ser avisados dessa possibilidade e dos efeitos potenciais da síndrome: tonturas, insónia, cefaleias, náuseas, vômitos, dores tipo gripal e inquietação [4]. Podem ocorrer também depressão *rebound*, ansiedade, pânico e outros sintomas psiquiátricos. Os sintomas geralmente aparecem dentro de 2 a 5 dias após a interrupção e dura 7 a 14 dias. A probabilidade do aparecimento desta síndrome é maior quanto maior for a duração do tratamento. Portanto, a dose deve reduzir-se gradualmente.

Uso e dose

O tratamento deve ser iniciado com doses baixas (10-25 mg, ao deitar; 10 nos mais idosos e 25 nos mais jovens) e aumentado lentamente (10-25 mg) cada 3 dias até se atingir um efeito benéfico. Os doentes com cancro têm muitas vezes uma resposta a doses muito mais baixas (25-125 mg) do que as habitualmente requeridas pelos fisicamente saudáveis (150- 300 mg). As amins terciárias como a amitriptilina não são recomendadas em doses superiores a 75 mg por dia devido aos seus efeitos anticolinérgicos e sedativos e ao aumento do risco de quedas nos idosos.

Inibidores da recaptção da noradrenalina e da serotonina

A acção dos ATC foi estabelecida em vários tipos de dor neuropática central e periférica, mas os IRNS, como a venlafaxina e duloxetina, foram estudados sobretudo nas polineuropatias dolorosas, sobretudo na associada a diabetes [8].

O NNT para os IRNS é de 6,4 (IC 95%: 5,2-8,4) e o NNH 11,8 (IC 95%:9,5-15,2).

A venlafaxina é bem absorvida e sofre um extenso metabolismo de primeira passagem pela CYP2D6. O seu metabolito principal, R-O-desmetilvenlafaxina (ODV), é o mais potente inibidor da noradrenalina e da serotonina. É também metabolizada pela CYP3A4. A semivida de eliminação da venlafaxina é de 5 horas e a do ODV é de 11 [9]. O tempo para o pico de concentração é de 2 horas para a forma de libertação imediata e de 3 para o OVD. Para a forma de libertação modificada o pico de concentração é às 5,5 horas e o do OVD é de 9 horas. O estado de equilíbrio da concentração plasmática atinge-se aos 3 dias de terapêutica [10]. Os fármacos com efeito a nível das enzimas que intervêm no metabolismo da venlafaxina alteram-no. A excreção é por via renal.

A duloxetina é rapidamente absorvida, atingindo o pico plasmático cerca das 6 horas após a ingestão oral, atingindo um estado de equilíbrio dentro de 3 dias. Sofre metabolização hepática extensa via CYP2D6 e CYP1A2 formando múltiplos metabolitos [11]. É primariamente excretada na urina e cerca de 19% nas fezes. A semivida de eliminação média é de cerca de 12 horas (8 a 17) Em doentes com insuficiência hepática, a capacidade de metabolizar e eliminar a duloxetina está reduzida, motivo por que não se recomenda nestas situações [12]. Na insuficiência renal ligeira a moderada não é necessário ajustar a dose, mas não se recomenda se a depuração da creatinina for <30 mL/min [11]. Os fármacos que interagem com as enzimas indicadas acima alteram o metabolismo da duloxetina.

Efeitos indesejáveis

Os efeitos indesejáveis dos IRNS incluem náuseas, xerostomia, sudorese, cefaleias, diminuição da libido, tonturas, sonolência ou insónia, anorexia, dispepsia, taquicardia e hipertensão.

A venlafaxina está contraindicada na hipertensão não controlada e em conjunto com os inibidores da MAO. A duloxetina está contraindicada na disfunção hepática ou renal e não deve ser usada em combinação com inibidores da CYP1A2, como a ciprofloxacina, a fluvoxamina e os contraceptivos orais [13].

Os IRNS podem aumentar o risco de hemorragia. O uso simultâneo de aspirina, AINE, varfarina e outros anticoagulantes aumenta o risco [10].

Tanto a venlafaxina como a duloxetina, como inibidores da recaptação da serotonina, se administrados com fármacos que também têm esta acção, aumentam o risco de síndrome da serotonina, em particular com o tramadol.

Em doentes a tomar IRNS as taxas de descontinuação devido a efeitos indesejáveis são de 15 a 20% [8].

Interrupção do tratamento

A dose da venlafaxina deve ser reduzida lentamente ao longo de várias semanas, porque foi descrita uma síndrome de privação [9].

Uso e dose

A dose inicial da venlafaxina é de 75 mg/dia em 2 doses administradas com as refeições [10]. A dose pode aumentar-se com intervalos não inferiores a 4 dias. A dose terapêutica na dor neuropática da venlafaxina é de 150 a 225 mg/dia. Nos doentes com insuficiência hepática ligeira a moderada recomenda-se que a dose total diária seja reduzida em 50%, mas como há muita variabilidade individual na depuração da venlafaxina nos doentes com cirrose, pode ser necessária uma redução

maior; portanto, a dose deve ser individualizada. Na insuficiência renal ligeira a moderada, recomenda-se que a dose seja reduzida em 25% e nos doentes a fazer hemodiálise a redução da dose deve ser de 50%; no entanto, a variabilidade da depuração na insuficiência renal é muito variável pelo que a dose deve ser individualizada [10]. As cápsulas de libertação modificada de venlafaxina contêm esferoides que libertam lentamente a substância ativa para o trato digestivo e a porção insolúvel destes esferoides pode observar-se nas fezes. Devem avisar-se os doentes de que este facto é normal.

A dose inicial da duloxetina é de 30 mg, podendo aumentar para 60 mg ao fim de uma semana, embora doses inferiores a 60 mg tenham pouca probabilidade de serem eficazes [13]. No entanto, é importante começar pelas doses mais baixas para reduzir os efeitos indesejáveis. Pode ser administrada a qualquer hora, mas deve ser sempre administrada à mesma hora. Se necessário pode aumentar-se para 60 mg 2 vezes por dia. Para reduzir as náuseas podem aconselhar-se os doentes a tomá-la com ou após as refeições [13].

Outros antidepressivos

O ISRS, como a fluoxetina, paroxetina ou citalopram são mais bem tolerados do que o ATC, mas o seu efeito na dor é controverso e não há dados sobre o seu benefício na dor neuropática [8].

Tabela 1. Resumo dos principais antidepressivos com analgésicos adjuvantes

Classe e fármaco	Dose Inicial	Titulação	Dose máxima	Observações
ATC				
Amitriptilina	10 a 25 mg*	10 a 25 mg cada 3-7 dias	150 mg*	Efeitos antimuscarínicos, incluindo sedação, delirium, xerostomia, hipotensão ortostática, hiponatremia, quedas, retenção urinária. Efeitos a nível cardíaco
Nortriptilina	10 a 25 mg*	10 a 25 mg cada 3-7 dias	150 mg*	Produz menos efeitos laterais do que a amitriptilina Eficácia não provada na dor neuropática.
IRSN				
Venlafaxina	37,5 mg 1 ou 2 doses	75 mg Semana	225 mg	Efeitos indesejáveis incluindo gastrointestinais, sexuais, cefaleias, agitação, insónia, tremor, hipertensão, taquicardia e sudação. Risco de síndrome de privação, podendo requerer descontinuação lenta. Necessidade de ajuste da dose na insuficiência renal.
Duloxetina	30 mg, 1 vez/dia	60 mg ao fim de uma semana	60 mg 2vezes/dia	Agitação, insónia, tremor, hipertensão, taquicardia e sudação. Risco de síndrome da serotonina quando associada a tramadol

*Dose única diária à noite

Pontos-Chave

Os antidepressivos são adjuvantes de primeira linha no tratamento da dor neuropática, a par dos anticonvulsivantes.

Os ATC são comprovadamente eficazes na dor neuropática.

Dos ATC a amitriptilina é a mais estudada e é eficaz. Contudo, pode provocar efeitos indesejados, pelo que se recomenda que não seja o fármaco seleccionado nos doentes com patologia cardíaca e nos idosos.

A nortriptilina provoca menos efeitos indesejados, mas a sua eficácia não está provada.

Os IRNS são também eficazes na dor neuropática e são considerados mais seguros do que os ATC, mas a sua maior segurança não está provada.

O perfil de efeitos indesejados dos ATC e dos IRNS são diferentes. Essas diferenças devem ser tidas em conta na selecção do antidepressivo a usar.

Na selecção do fármaco adjuvante deve ser tida em conta a eficácia dos anticonvulsivantes e o seu perfil de efeitos indesejados e as comorbilidades dos doentes. É possível a combinação de um antidepressivo com um anticonvulsivante numa fase posterior do tratamento*.

*A ver em breve neste blog

Referências

1. Portenoy RK. A Practical Approach to Using Adjuvant Analgesics in Older Adults. J Am Geriatr Soc 2020;68:691-698.
2. Gilron I, Baron R, Jensen T. Neuropathic pain: principles of diagnosis and treatment. Mayo Clin Proc 2015;90:532-545.

3. Obata H. Analgesic Mechanisms of Antidepressants for Neuropathic Pain. *Int J Mol Sci* 2017; 18:2483.
4. Schneider J, Patterson M, Jimenez XF. Beyond depression: Other uses for tricyclic antidepressants. *Cleve Clin J Med* 2019;86:807-814.
5. Derry S, Wiffen PJ, Aldington D, Moore RA. Nortriptyline for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 1. Art. No.: CD011209.
6. Dworkin RH, O'Connor AB, Audette J, et al. Recommendations for the Pharmacological Management of Neuropathic Pain: An Overview and Literature Update. *Mayo Clin Proc* 2010;85(suppl):S3-S14.
7. Gillman PK. Tricyclic antidepressant pharmacology and therapeutic drug interactions updated. *Br J Pharmacol* 2007;151:737–748.
8. Kremer M, Salvat E, Muller A, Yalcin I, Barrot M. Antidepressants and gabapentinoids in neuropathic pain: Mechanistic insights. *Neuroscience* 2016;338:183-206.
9. Aiyer R, Barkin RL, Bhatia A. Treatment of Neuropathic Pain with Venlafaxine: A Systematic Review. *Pain Med* 2017;18:1999–2012.
10. EFFEXOR - venlafaxine hydrochloride.
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/020151s051lbl.pdf (consultado em 21/04/2022).
11. Lobo ED, Heathman M, Kuan HY, et al. Effects of Varying Degrees of Renal Impairment on the Pharmacokinetics of Duloxetine Analysis of a Single-Dose Phase I Study and Pooled Steady-State Data from Phase II/III Trials. *Clin Pharmacokinet* 2010;49: 311-321.
12. Alam U, Sloan G, Tesfaye S. Treating Pain in Diabetic Neuropathy: Current and Developmental Drugs. *Drugs* 2020;80:363–384.
13. <https://www.fda.gov/drugs/drug-interactions-labeling/drug-development-and-drug-interactions-table-substrates-inhibitors-and-inducers> (consultado em 18/04/2022).