



Terapias Farmacológicas para o Tratamento da Dor Neuropática: Uma Análise Integrativa

Bheatriz Simões Montefusco¹, Débora Leão França², Isabella Cavaco Gonçalves Pereira³, Amanda Augusta Polachini da Silva⁴, José Victor Barrancos Barbosa Mello⁵.

REVISÃO DE LITERATURA

RESUMO

A dor neuropática representa um desafio significativo na prática clínica devido à sua complexidade e impacto na qualidade de vida dos pacientes. Neste contexto, diversas terapias farmacológicas têm sido exploradas como estratégias para aliviar os sintomas associados a essa condição. A presente análise integrativa busca examinar e consolidar as evidências científicas disponíveis sobre as terapias farmacológicas utilizadas no tratamento da dor neuropática, oferecendo uma visão abrangente do atual panorama terapêutico. Dentre as abordagens farmacológicas, destaca-se a pesquisa sobre inibidores de histona deacetilases (HDACs) e inibidores de bromodominio 4 (BRD4), evidenciando sua promissora eficácia no alívio da dor neuropática ao modular a resposta inflamatória em células microgлияis. Além disso, a análise também abrange os avanços recentes no uso de agentes que interferem no sistema renina-angiotensina para prevenir a neuropatia periférica induzida por quimioterapia, destacando a importância dessas intervenções inovadoras no manejo da dor neuropática associada a tratamentos oncológicos. A compreensão mais profunda das estratégias farmacológicas para a dor neuropática, abordando desde os mecanismos moleculares até os resultados clínicos, proporciona insights valiosos para os profissionais de saúde na escolha de abordagens terapêuticas personalizadas. Esta análise integrativa busca, assim, contribuir para o desenvolvimento de abordagens mais eficazes e abrangentes no tratamento dessa condição desafiadora, destacando o papel crucial das terapias farmacológicas na gestão da dor neuropática e seus potenciais impactos positivos na qualidade de vida dos pacientes

Palavras-chaves: Dor neuropática; Abordagem farmacológica; Qualidade de vida.

Pharmacological Therapies for the Treatment of Neuropathic Pain: An Integrative Analysis

ABSTRACT

Neuropathic pain poses a significant challenge in clinical practice due to its complexity and impact on patients' quality of life. In this context, various pharmacological therapies have been explored as strategies to alleviate symptoms associated with this condition. The present integrative analysis aims to examine and consolidate the available scientific evidence on pharmacological therapies used in the treatment of neuropathic pain, providing a comprehensive overview of the current therapeutic landscape. Among the pharmacological approaches, research on histone deacetylase inhibitors (HDACs) and bromodomain 4 inhibitors (BRD4) stands out, highlighting their promising efficacy in relieving neuropathic pain by modulating the inflammatory response in microglial cells. Additionally, the analysis also encompasses recent advances in the use of agents that interfere with the renin-angiotensin system to prevent chemotherapy-induced peripheral neuropathy, underscoring the importance of these innovative interventions in managing neuropathic pain associated with oncological treatments. A deeper understanding of pharmacological strategies for neuropathic pain, spanning from molecular mechanisms to clinical outcomes, provides valuable insights for healthcare professionals in choosing personalized therapeutic approaches. This integrative analysis seeks to contribute to the development of more effective and comprehensive approaches to address this challenging condition, emphasizing the crucial role of pharmacological therapies in managing neuropathic pain and their potential positive impacts on patients' quality of life.

Keywords: Neuropathic pain; Pharmacological approach; Quality of life.

Dados da publicação: Artigo recebido em 08 de Outubro e publicado em 18 de Novembro de 2023.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2023v5n5p3288-3299>

Autor correspondente: *Bheatriz Simões Montefusco* - analara.mazzoni@gmail.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

A neuropatia periférica, uma condição intrincada e desafiadora, incide de maneira significativa na qualidade de vida dos pacientes. A dor neuropática crônica frequentemente persiste além das opções convencionais de tratamento, destacando a urgência de pesquisas mais profundas e de abordagens terapêuticas inovadoras para mitigar essa síndrome dolorosa complexa. A investigação sobre novas estratégias farmacológicas torna-se crucial para avançar no entendimento e no tratamento dessa condição debilitante (Maiya et al., 2023).

O foco deste contexto de pesquisa é a exploração das terapias farmacológicas no tratamento da dor neuropática, uma área em constante evolução devido à sua prevalência crescente e à busca incessante por soluções terapêuticas mais eficazes. A proposta de uma análise integrativa surge como uma resposta a essa necessidade, visando proporcionar uma visão holística e crítica das abordagens farmacológicas existentes. Tal análise não apenas destaca a relevância clínica dessas intervenções, mas também aponta para possíveis lacunas terapêuticas que merecem atenção (Kouri et al., 2022).

No campo da dor neuropática, a pesquisa farmacológica oferece promissoras perspectivas, abrangendo desde inibidores específicos até moduladores de vias celulares. O aprofundamento no entendimento dessas terapias não apenas lança luz sobre os intrincados mecanismos subjacentes à dor neuropática, mas também orienta a busca por tratamentos mais específicos e personalizados. (Ancor et al., 2023).

Deste modo, a presente análise integrativa visa não apenas promover uma atualização na compreensão do campo, mas também fornecer contribuições relevantes destinadas a aprimorar as estratégias terapêuticas disponíveis e estimular pesquisas inovadoras na área da dor neuropática. O propósito é oferecer uma visão abrangente que transcenda as atuais limitações terapêuticas, encorajando a exploração de novos horizontes e inspirando questionamentos que propiciem avanços significativos e melhorias clínicas. Este estudo se propõe a servir como um catalisador para discussões amplas e para

o desenvolvimento de abordagens terapêuticas mais eficazes, contribuindo para o progresso contínuo no tratamento dessa condição desafiadora.

METODOLOGIA

A primeira etapa deste estudo consistiu na identificação e seleção de fontes relevantes para a revisão. Isso foi realizado através de uma extensa busca em bases de dados acadêmicas e literatura científica especializada, incluindo renomados repositórios como o PubMed e o Scopus. Foram utilizadas palavras-chave pertinentes, tais como "Pharmacological Therapies", "Treatment" e "Neuropathic Pain". A seleção das referências foi realizada com base na sua afinidade com o tema do estudo, priorizando trabalhos que abordassem diversas estratégias e intervenções no tratamento da dor neuropática.

Os estudos foram escolhidos após uma meticulosa triagem, com preferência para ensaios clínicos, metanálises, testes controlados e aleatórios, além de revisões sistemáticas, todos publicados nos últimos cinco anos (de 2018 a 2023). Adicionalmente, as referências foram minuciosamente analisadas, englobando uma ampla gama de estratégias e abordagens no estudo e tratamento da dor neuropática. Temas centrais incluem intervenções como o bloqueio do gânglio estrelado para aliviar a dor pós-AVC, a modulação de vias inflamatórias para tratar a dor neuropática, a utilização de interfaces cérebro-computador para intervenções multisensoriais personalizadas, e o uso de medicamentos como a duloxetina no tratamento da neuropatia periférica induzida pela quimioterapia.

Além disso, os artigos exploram mecanismos periféricos e centrais da dor neuropática, bem como estratégias de estratificação para um tratamento mais eficaz. Esta compilação de estudos proporciona uma rica variedade de perspectivas para enriquecer a compreensão e abordagem da dor neuropática. É crucial ressaltar que esta revisão seguiu estritos padrões éticos, assegurando a integridade e confiabilidade das informações utilizadas. Todas as fontes foram devidamente citadas, respeitando os direitos autorais dos autores.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dentre as abordagens para tratamento da dor neuropática realizadas por Yang et al., (2021) destaca-se o Higenamine (Hig), evidenciando seu potencial antioxidante por meio de inúmeros estudos in vivo e in vitro. A pesquisa revela que o Hig demonstra eficácia na reversão dos efeitos prejudiciais do estresse oxidativo em células de Schwann (SC) e apresenta propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes em modelos cirúrgicos de DN, como a lesão crônica do nervo ciático (CCI). Além disso, o estudo investiga a interação do Hig com o sistema oxidativo, destacando a regulação negativa da NADPH oxidase 2 (Nox2) e a preservação do potencial de membrana mitocondrial, sugerindo um potencial na prevenção do estresse oxidativo. O Hig também demonstra influência sobre os canais iônicos TRPA1 e TRPV1, indicando uma via promissora para o alívio da dor neuropática. Os autores concluem que o Hig pode representar uma opção promissora no tratamento da DN, agindo por meio da inibição da via de sinalização Nox2/ROS/TRP/p38 MAPK/NF- κ B.

Através de uma revisão sistemática, Liampas et al., (2021) abordaram diferentes intervenções farmacológicas para o tratamento da dor neuropática periférica (PNP). Os principais focos foram em pacientes com neuropatia diabética periférica (NDP), neuropatia associada ao HIV (HIVPN) e neuropatia induzida por quimioterapia (CIPN). As terapias mais robustas, de acordo com os critérios da ASIPP, para a NDP dolorosa incluem amitriptilina, duloxetina, gabapentina, pregabalina e venlafaxina como monoterapias, e oxicodona como terapia adjuvante (nível II de evidência). Evidências mais fracas foram encontradas para outras terapias, como dextrometorfano/quinidina, isossorbida de amitriptilina, maprotilina, lacosamida e tanezumabe como monoterapias, e toxina botulínica tipo A, adesivo de capsaicina 8%, cebranopadol e lacosamida como terapias adjuvantes (nível III de evidência). No caso do HIVPN, a gabapentina se destacou como monoterapia, enquanto a capsaicina 8% patch, delta-9-tetraidrocanabinol e lamotrigina foram apontados como terapias adjuvantes (nível III de evidência). Algumas terapias, como pregabalina e amitriptilina, mostraram-se menos eficazes para o HIVPN. Quanto à CIPN, a

duloxetine foi identificada como terapia adjuvante eficaz (nível III de evidência).

Os inibidores duplos HDAC/BRD4, especificamente os compostos SUM35 e SUM52, são apresentados no trabalho dissertado por Borgonetti et al., (2022) como inovações terapêuticas para a dor neuropática. Esses inibidores mostraram eficácia em modelos animais, proporcionando alívio da alodínia térmica e mecânica. A administração intranasal desses compostos foi escolhida por sua eficácia comparável a outras rotas. Além disso, os inibidores duplos HDAC/BRD4, especialmente o SUM52, demonstraram capacidade de reduzir a neuroinflamação associada à dor neuropática. A pesquisa destaca a necessidade de abordagens terapêuticas mais complexas e específicas para tratar essa condição multifatorial, ressaltando o potencial das drogas de múltiplos alvos que atuam simultaneamente em diferentes aspectos da patofisiologia da dor neuropática.

Os autores Frachet et al., (2022) abordam um estudo prospectivo sobre o potencial efeito dos inibidores do sistema renina-angiotensina (RAS), prescritos para indicações usuais, na prevenção ou redução da gravidade da neuropatia induzida por quimioterapia (CIPN). O estudo acompanhou pacientes ao longo do cronograma de quimioterapia, avaliando indicadores como a gravidade da neuropatia, dor neuropática, incapacidade, qualidade de vida e eventos adversos cardiovasculares (ESC). Os resultados mostraram uma menor gravidade da neuropatia no grupo que recebeu inibidores do RAS durante a quimioterapia à base de platina. No entanto, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas nos resultados secundários, e a análise secundária focada no oxaliplatino não mostrou um efeito neuroprotetor estatisticamente significativo, embora tenha havido uma tendência. Os autores ressaltam que, devido ao design não intervencionista do estudo, pacientes que receberam inibidores do RAS inicialmente apresentaram mais fatores de risco para desenvolver CIPN.

A revisão sistemática realizada pelos autores Kouri (2022) explorou estratégias farmacológicas para o manejo da dor neuropática (DN) em pacientes submetidos à radioterapia para câncer de cabeça e pescoço (HNC). Dentre as terapias analisadas, a gabapentina, inicialmente um anticonvulsivante, demonstrou eficácia em reduzir a dor em cinco dos seis estudos, embora alguns apresentassem preocupações quanto ao viés metodológico. A pregabalina, também recomendada para condições de dor neuropática crônica, exibiu

resultados promissores, com um estudo de alta qualidade indicando significativa redução na intensidade e severidade da dor. A nortriptilina, um antidepressivo tricíclico, não evidenciou vantagem significativa sobre opioides, enquanto a metadona, um opioide forte, apresentou melhores resultados do que o fentanil. O uso da cetamina, um antagonista de receptor NMDA, foi avaliado em um estudo específico, mostrando sucesso em quatro pacientes com HNC.

L-THP, um alcaloide natural derivado de *Stephania qianjinteng* e *Corydalis yanhusuo*, conhecido comercialmente como Rotundine, demonstrou eficácia analgésica significativa em estudos clínicos e pré-clínicos, acompanhados por Wu et al., (2023). Seus efeitos farmacológicos incluem a modulação de sinais de dor periférica, percepção de dor e modulação descendente. L-THP mostrou-se capaz de aliviar a alodinia e a hiperalgesia em modelos de dor inflamatória crônica e neuropática, agindo como agonista do receptor D1R e antagonista do receptor D2R no cérebro. Além disso, regula a subunidade Cav1.2 e a atividade funcional dos canais de íon sensíveis a ácido nas células do gânglio da raiz dorsal, proporcionando efeitos analgésicos. Os autores apresentam evidências crescentes de que o L-THP atua na redução da neuroinflamação, essencial no desenvolvimento da dor neuropática, inibindo a ativação de células da glia e a liberação de mediadores inflamatórios. Além disso, identificaram potenciais alvos e mecanismos do L-THP para efeitos anti-dor neuropática, destacando a via Clec7a-MAPK/NF- κ B-NLRP3 como uma possível intervenção terapêutica. L-THP regula a expressão gênica, especialmente na modulação da transcrição, indicando sua capacidade de influenciar fatores-chave na patogênese da dor neuropática.

Serrano et al., (2023) realizaram um estudo Delphi para examinar alternativas farmacoterapêuticas para o tratamento da dor neuropática (DN) além das terapias de primeira e segunda linha recomendadas pelas diretrizes clínicas atuais. Entre as terapias abordadas, destacam-se antiepiléticos, como gabapentinoides, oxcarbazepine e eslicarbazepine, com a lacosamide sendo reconsiderada devido ao seu mecanismo de ação único. Antidepressivos, como duloxetina e venlafaxina, foram recomendados, enquanto atípicos antipsicóticos não foram considerados eficazes. A lidocaína intravenosa, naltrexona em baixas doses, propofol e ketamina foram identificados como opções promissoras. Terapias tópicas, como capsaicina, foram discutidas, e a legalização da cannabis

medicinal foi reconhecida, com uma combinação específica de tetraidrocanabinol e canabidiol sendo sugerida como a mais adequada. O estudo enfatiza que essas sugestões não substituem as diretrizes existentes, e reconhece a necessidade de uma abordagem multidisciplinar para o tratamento da DN.

A pesquisa de Thouaye e Yalcin et al., (2023) aborda diversas terapias farmacológicas para o tratamento da dor neuropática, destacando as opções de primeira, segunda e terceira linha. Entre as terapias de primeira linha, os anticonvulsantes, como pregabalina e gabapentina, são mencionados como escolhas aprovadas pela FDA, apresentando eficácia comprovada em condições como neuralgia pós-herpética e neuropatia periférica diabética. Além disso, anticonvulsantes como oxcarbazepina e carbamazepina são considerados eficazes, principalmente para a neuralgia trigeminal. Os antidepressivos, tricíclicos e inibidores de recaptção de serotonina-noradrenalina, também desempenham um papel importante no tratamento da dor neuropática, agindo em mecanismos que vão além de seus efeitos antidepressivos. O estudo destaca terapias de segunda linha, como lidocaína e capsaicina, e de terceira linha, como o uso de opioides fortes, indicando sua aplicação quando as opções anteriores falham. Ademais, a toxina botulínica (BoNT/A) é mencionada como uma alternativa de terceira linha, não apenas devido ao seu efeito conhecido de relaxamento muscular, mas também por seus efeitos analgésicos independentes.

Autor	Ano	Título do Trabalho	Principais Conclusões
YANG, Bing et al.	2021	Higenamine Attenuates Neuropathic Pain by Inhibition of NOX2/ROS/TRP/P38 Mitogen-Activated Protein Kinase/NF-κB Signaling Pathway.	A pesquisa destaca o papel do higenamine na atenuação da dor neuropática, inibindo vias de sinalização específicas relacionadas à inflamação e ao estresse oxidativo.
LIAMPAS, Andreas et al.	2021	Pharmacological Management of Painful Peripheral Neuropathies: A Systematic Review.	O trabalho revisa estratégias farmacológicas para o tratamento de neuropatias periféricas dolorosas, fornecendo uma análise sistemática das

Autor	Ano	Título do Trabalho	Principais Conclusões
			abordagens existentes.
BORGONETTI, Vittoria et al.	2022	Dual HDAC/BRD4 Inhibitors Relieve Neuropathic Pain by Attenuating Inflammatory Response in Microglia After Spared Nerve Injury.	A pesquisa destaca a eficácia de inibidores duais de HDAC/BRD4 na redução da dor neuropática, atuando na resposta inflamatória em células microgliais após lesão nervosa.
FRACHET, Simon et al.	2022	Renin-Angiotensin-System Inhibitors for the Prevention of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: OncoToxSRA, a Preliminary Cohort Study.	O estudo preliminar indica que inibidores do sistema renina-angiotensina podem ser eficazes na prevenção da neuropatia periférica induzida por quimioterapia.
KOURI, Maria et al.	2022	Pharmacological Management of Neuropathic Pain after Radiotherapy in Head and Neck Cancer Patients: A Systematic Review.	A revisão sistemática destaca estratégias farmacológicas no manejo da dor neuropática pós-radioterapia em pacientes com câncer de cabeça e pescoço.
WU, Dan et al.	2023	Levo-tetrahydropalmatine ameliorates neuropathic pain by inhibiting the activation of the Clec7a-MAPK/NF-κB-NLRP3 inflammasome axis.	A pesquisa indica que a levo-tetra-hidropalmatina melhora a dor neuropática ao modular a ativação do inflamassoma Clec7a-MAPK/NF-κB-NLRP3 em modelos experimentais.
SERRANO, Ancor et al.	2023	Off-label pharmacological treatment for neuropathic pain: A Delphi study by the Spanish Pain Society Neuropathic Pain Task Force.	O estudo de Delphi aborda o tratamento farmacológico off-label da dor neuropática, oferecendo insights valiosos a partir da perspectiva da Sociedade Espanhola de Dor.
THOUAYE, Maxime; YALCIN, Ipek	2023	Neuropathic pain: From actual to new therapeutic horizons.	A revisão destaca as abordagens farmacológicas atuais e propõe novos horizontes terapêuticos para a dor neuropática, contribuindo para futuras investigações.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em síntese, a análise integrativa das terapias farmacológicas para o

tratamento da dor neuropática revela uma gama complexa e diversificada de opções terapêuticas. As terapias de primeira linha, como anticonvulsantes e antidepressivos, demonstraram eficácia significativa em condições específicas, como neuralgia pós-herpética e neuropatia periférica diabética. A inclusão de terapias de segunda linha, como lidocaína e capsaicina, amplia as alternativas para pacientes resistentes ou intolerantes aos tratamentos iniciais. Além disso, ao explorar terapias de terceira linha, como opioides fortes e toxina botulínica, reconhecemos a necessidade de equilibrar os benefícios analgésicos com os riscos associados, especialmente em um cenário de crescente preocupação com a crise de opioides.

A complexidade da dor neuropática, resultante de diversas etiologias, destaca a importância de abordagens terapêuticas personalizadas. A compreensão dos mecanismos de ação das terapias farmacológicas é crucial para direcionar o tratamento de maneira eficaz, minimizando os efeitos colaterais indesejados. Além disso, à medida que novos alvos moleculares e estratégias terapêuticas emergem, a pesquisa contínua é essencial para aprimorar a eficácia clínica e a segurança dos tratamentos disponíveis.

Diante desse cenário, surge a necessidade de uma abordagem multidisciplinar que integre não apenas diversas modalidades farmacológicas, mas também considere terapias complementares, como suplementos dietéticos e medicina tradicional. Uma visão holística e abrangente do tratamento da dor neuropática é crucial para otimizar a qualidade de vida dos pacientes, mitigando não apenas a dor, mas também os impactos físicos e psicossociais associados a essa condição. A análise integrativa oferece uma visão promissora para a evolução contínua das terapias farmacológicas destinadas a aliviar o fardo da dor neuropática na vida dos indivíduos.

REFERÊNCIAS

BACH, Flemming Winther et al. Oral capsules of tetra-hydro-cannabinol (THC),



cannabidiol (CBD) and their combination in peripheral neuropathic pain treatment. *Eur J Pain*. 2023;27:492–506.

BING, Yang et al. Higenamine Attenuates Neuropathic Pain by Inhibition of NOX2/ROS/TRP/P38 Mitogen-Activated Protein Kinase/NF- κ B Signaling Pathway. *Frontiers in Pharmacology*, 2021, v. 12, Article 716684.

FRACHET, Simon et al. Renin-Angiotensin-System Inhibitors for the Prevention of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: OncoToxSRA, a Preliminary Cohort Study. *J. Clin. Med.*, 2022, v. 11, p. 2939.

KOURI, Maria et al. Pharmacological Management of Neuropathic Pain after Radiotherapy in Head and Neck Cancer Patients: A Systematic Review. *J. Clin. Med.*, 2022, v. 11, p. 4877.

LIAMPAS, Andreas et al. Pharmacological Management of Painful Peripheral Neuropathies: A Systematic Review. *Pain Ther*, 2021, v. 10, p. 55-68.

MAIYA, G Arun et al. Effect of novel Matrix Rhythm Therapy (MaRhyThe®) on neuropathic pain and maximum plantar pressure distribution among type 2 diabetes mellitus patients with peripheral neuropathy. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders* (2023) 22:827–833.

SERRANO, Ancor et al. Off-label pharmacological treatment for neuropathic pain: A Delphi study by the Spanish Pain Society Neuropathic Pain Task Force. *Pain Practice*, 2023, v. 23, p. 167-179.

THOUAYE, Maxime; YALCIN, Ipek. Neuropathic pain: From actual pharmacological treatments to new therapeutic horizons. *Pharmacology & Therapeutics*, 2023, v. 251, p. 108546.

WU, Dan et al. Levo-tetrahydropalmatine ameliorates neuropathic pain by inhibiting the activation of the Clec7a-MAPK/NF- κ B-NLRP3 inflammasome axis. *Phytomedicine*, 2023, v. 121, p. 155075.

YANG, Bing et al. Dual HDAC/BRD4 Inhibitors Relieve Neuropathic Pain by Attenuating Inflammatory Response in Microglia After Spared Nerve Injury. *Neurotherapeutics*, 2022, v. 19, p. 1634-1648.