



FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DO PORTO

## MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2011/2012

Márcia Filipa Pereira Leite

Terapêutica Farmacológica da Dor Neuropática

março, 2012

# FMUP



FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DO PORTO

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

Márcia Filipa Pereira Leite

Terapêutica Farmacológica da Dor Neuropática

**Mestrado Integrado em Medicina**

**Área: Farmacologia e Terapêutica**

**Trabalho efetuado sob a Orientação de:  
Prof. Dr. António Albino Coelho Marques Abrantes Teixeira**

**Trabalho organizado de acordo com as normas da revista:  
Revista Portuguesa de Farmacoterapia**

março, 2012

# FMUP

Eu, Márcia Filipa Pereira Leite, abaixo assinado, nº mecanográfico 060801071, estudante do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste projeto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 21 de março de 2012

Assinatura: \_\_\_\_\_

**Nome:** Márcia Filipa Pereira Leite

**Endereço electrónico:** marcia.leite@sapo.pt    **Telefone ou Telemóvel:** 914343720

**Número do Bilhete de Identidade:** 13209236

**Título da Monografia:**

Terapêutica Farmacológica da Dor Neuropática

**Orientador:**

António Albino Coelho Marques Abrantes Teixeira

**Ano de conclusão:** 2012

**Designação da área do projecto:**

Farmacologia e Terapêutica

É autorizada a reprodução integral desta Monografia para efeitos de investigação e de divulgação pedagógica, em programas e projectos coordenados pela FMUP.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 21 de março de 2012

Assinatura: \_\_\_\_\_

**Terapêutica Farmacológica da Dor Neuropática**

**Pharmacological Therapy of Neuropathic Pain**

Márcia Pereira Leite\*

\*Estudante do 6º ano do Curso de Mestrado Integrado em Medicina  
da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Departamento de Farmacologia e Terapêutica  
da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

**Contacto:**

Márcia Pereira Leite

914343720

[med06071@med.up.pt](mailto:med06071@med.up.pt)

Departamento de Farmacologia e Terapêutica

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Alameda Professor Hernâni Monteiro 4200-319 Porto, Portugal

# Terapêutica Farmacológica da Dor Neuropática

## Resumo

**Objetivos:** A dor neuropática afeta milhões de pessoas em todo o mundo. Está associada a lesão ou disfunção do sistema somatossensorial, que pode ser causada por doenças do sistema nervoso central ou periférico, metabólicas, neoplásicas ou infecciosas, por traumatismos ou por intervenções médicas (quimioterapia e cirurgias). Pode manifestar-se por parestesias, sensação de queimadura ou choques elétricos. A dor neuropática tem uma repercussão negativa inevitável na qualidade de vida dos doentes e portanto a sua terapêutica farmacológica assume particular importância. Assim, o objetivo deste trabalho consiste em efetuar uma revisão da literatura mais recente relativa ao tema e analisar a terapêutica farmacológica em vigor, a sua eficácia e potenciais efeitos adversos.

**Fontes de Dados:** A base de dados usada foi a *PubMed*, tendo sido selecionados apenas artigos publicados nos últimos cinco anos. Foram ainda selecionados dois artigos que se consideravam relevantes para o trabalho a partir das referências da bibliografia adquirida.

**Métodos de Revisão:** A pesquisa bibliográfica efetuada permitiu obter artigos de revisão, referentes ao Homem, escritos em português ou inglês. Destes, foram selecionados os artigos cujos títulos e resumos se referiam aos temas principais desta revisão (fármacos utilizados no tratamento da dor neuropática).

**Resultados:** Os estudos efetuados no âmbito do tratamento farmacológico da dor neuropática permitem delinear estratégias terapêuticas consideradas, de uma forma geral, moderadamente eficazes relativamente ao alívio da sintomatologia dolorosa. A maioria dos estudos inclui doentes com neuropatia diabética dolorosa e nevralgia pós-herpética. Os fármacos são

sobretudo avaliados em monoterapia, embora cada vez mais surja a necessidade de se considerar esquemas terapêuticos com associação de fármacos.

**Conclusões:** Apesar dos avanços verificados nos últimos anos são ainda necessários estudos adicionais no sentido de definir melhores opções terapêuticas farmacológicas para as diversas etiologias de dor neuropática.

### **Palavras-chave**

Dor. Dor neuropática. Terapêutica farmacológica.

### **Artigo de revisão**

# Pharmacological Therapy of Neuropathic Pain

## **Abstract**

**Objectives:** Neuropathic pain affects millions of people worldwide. It is associated with lesions or dysfunction in the somatosensory nervous system, which can be caused by metabolic, neoplastic or infectious, central or peripheral nervous system diseases, trauma or medical interventions (chemotherapy and surgery). It may manifest as paresthesia, burning or an electric shock sensation. Neuropathic pain has an inevitable negative impact on the quality of life of these patients, and therefore its pharmacological treatment is of paramount importance. Thus, the aim of this study is to review recent literature on the subject and analyze the existing drug therapy, its effectiveness and potential side effects.

**Data Sources:** The database *PubMed* was used, selecting only articles published during the last five years. We also selected two articles that were considered relevant to our work from references obtained from the literature.

**Review Methods:** A literature search was performed, allowed to obtain review articles, related to Man, written in Portuguese or in English. Of these, we selected the articles whose titles and abstracts referred to the main themes of this review (drugs used to treat neuropathic pain).

**Results:** The studies carried out in the pharmacological treatment of neuropathic pain allow structuring of the therapeutic approaches, considered in a general way moderately effective for the relief of the algic symptoms of neuropathic pain. Most studies included patients with painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia. The drugs were mainly assessed alone, thus arising the need to study the possibility of therapeutic approaches with drug association.

**Conclusions:** Despite the progress achieved in recent years, additional studies are still needed to define the best pharmacological treatment options for neuropathic pain of various etiologies.

**Keywords**

Pain. Neuropathic pain. Pharmacological therapy.

## Índice

Resumo .....	3
Abstract .....	5
Lista de siglas .....	8
Introdução .....	9
Métodos .....	12
Resultados .....	13
Fármacos antidepressivos.....	13
Fármacos anticonvulsivantes.....	18
Fármacos analgésicos de ação central.....	21
Fármacos de aplicação tópica .....	24
Esquemas terapêuticos de associação .....	27
Conclusões .....	29
Referências bibliográficas.....	30

## **Lista de siglas**

DN – Dor neuropática

VIH – Vírus da imunodeficiência humana

AVC – Acidente vascular cerebral

ECR – Ensaios clínicos randomizados

NDD – Neuropatia diabética dolorosa

NPH – Nevralgia pós-herpética

IASP – International Association for the Study of Pain

EFNS – European Federation of Neurological Societies

NeuPSIG – Neuropathic Pain Special Interest Group

ATC – Antidepressivos tricíclicos

ISRSN – Inibidores seletivos da recaptação de serotonina e noradrenalina

PPD – Polineuropatia periférica dolorosa

NT – Nevralgia do trigémio

FDA – Food and Drug Administration

EMA – European Medicines Agency

ISRS – Inibidores seletivos da recaptação de serotonina

NNT – Number needed to treat

NNH – Number needed to harm

## Introdução

A dor neuropática (DN) é definida como dor que resulta de lesão ou disfunção do sistema somatossensorial.<sup>1-7</sup> Pode ser considerada periférica ou central de acordo com a localização da lesão ou disfunção neuronal,<sup>6</sup> sendo que a maioria, cerca de 90%, envolve o sistema nervoso periférico.<sup>8</sup>

A manifestação clínica da DN é dor espontânea intermitente ou contínua,<sup>9</sup> cujos sintomas característicos são parestesias, sensação de queimadura ou choques elétricos.<sup>6,10</sup>

Pode haver alodínia (dor provocada por um estímulo não-doloroso), hiperalgesia (dor de intensidade exagerada após um estímulo nociceptivo)<sup>10</sup> e hiperpatia (reação dolorosa aumentada a estímulos repetitivos subliminares).

Esta patologia pode ser causada por infecções (vírus herpes zoster ou vírus da imunodeficiência humana (VIH)), doenças metabólicas (diabetes mellitus), acidente vascular cerebral (AVC), traumatismos, lesão de nervo ou da espinal medula ou surgir como efeito adverso de um tratamento médico (intervenção cirúrgica ou quimioterapia).<sup>5,6,9</sup> Afeta milhões de pessoas em todo o mundo,<sup>2</sup> com uma incidência anual de 1% na população geral<sup>6</sup> e estima-se que atinge cerca de 7-8% da população europeia.<sup>1</sup> É mais comum nas mulheres e a incidência aumenta com a idade.<sup>6</sup> É realmente uma situação prevalente com implicações na qualidade de vida relacionada com a saúde,<sup>2,3,5,6</sup> com repercussão a nível físico e emocional, havendo em muitos casos patologias depressivas e de ansiedade concomitantes,<sup>10</sup> pelo que uma estratégia terapêutica eficaz e adequada a cada caso assume particular importância. Nos últimos anos têm sido publicados resultados de vários ensaios clínicos randomizados (ECR) visando o tratamento da DN, estudos esses que abordam sobretudo a neuropatia diabética dolorosa (NDD) e a nevralgia pós-herpética (NPH).<sup>11</sup> No entanto verificam-se ainda várias lacunas.<sup>5</sup>

Tem sido concluído que as abordagens farmacológicas habitualmente utilizadas promovem alívio da sintomatologia dolorosa apenas em cerca de 50% dos doentes,<sup>3,5,9</sup> e nestes a analgesia obtida é quase sempre parcial. Por outro lado, há a considerar os efeitos adversos que se manifestam frequentemente.<sup>3</sup>

Os doentes com DN, quando comparados com doentes que apresentam dor crónica não neuropática, revelam *scores* de dor mais elevados, menor qualidade de vida relacionada com a saúde, necessitam de mais medicação e obtêm menor alívio da dor com a terapêutica.<sup>5</sup>

São frequentemente citados dois conjuntos de recomendações para terapêutica farmacológica da DN, as *guidelines* da *International Association for the Study of Pain* (IASP) e as *guidelines* da *European Federation of Neurological Societies* (EFNS).

O *Neuropathic Pain Special Interest Group* (NeuPSIG) da IASP considera como tratamento de primeira linha as amins secundárias dos antidepressivos tricíclicos (ATC) (nortriptilina e desipramina), os inibidores seletivos da recaptção de serotonina e noradrenalina (ISRSN) (duloxetina, venlafaxina e milnacipran), os agonistas da subunidade  $\alpha 2\delta$  dos canais de cálcio (gabapentina e pregabalina) e a lidocaína tópica.<sup>2</sup>

Como tratamento de segunda linha recomenda o tramadol e os agonistas opiáceos, morfina e oxicodona, ressaltando situações em que estes agentes podem ser considerados de primeira linha, tais como no tratamento de DN aguda, em exacerbações de DN grave e em situações de DN relacionada com neoplasia maligna.<sup>2</sup>

A *European Federation of Neurological Societies* (EFNS) recomenda que o tratamento seja decidido de acordo com a etiologia de DN. Considera que etiologias distintas, como polineuropatia periférica dolorosa (PPD) e NPH, podem beneficiar da mesma estratégia terapêutica.<sup>2</sup> Assim, a EFNS recomenda os ATC, a gabapentina e a pregabalina como tratamentos de primeira linha para a maioria das etiologias de DN, exceção feita à nevralgia

do trigémio (NT), à radiculopatia crónica e à neuropatia associada à infeção pelo VIH.

Acrescenta ainda como agentes de primeira linha a duloxetina e a venlafaxina para situações de DN associada a diabetes mellitus, assim como a lidocaína e a capsaicina tópicos como fármacos de primeira linha para a NPH. O tramadol é referido como tratamento de segunda linha e os agonistas opiáceos são considerados como segunda ou terceira linha, em consequência das suas limitações para uso a longo prazo.<sup>2</sup>

Importa salientar que embora os fármacos citados sejam os que habitualmente se utilizam como estratégia de terapêutica medicamentosa dos doentes com DN, nem todos detêm aprovação pela Food and Drug Administration (FDA) para esse fim terapêutico. Tal verifica-se, visto que a FDA procede à aprovação dos fármacos por indicação terapêutica com base em ensaios clínicos controlados e restringe o seu uso fora dessa indicação. Deste modo, de acordo com a FDA, a duloxetina só deve ser usada em situações de NDD e de fibromialgia. A gabapentina está aprovada para situações de NPH. E a pregabalina em contexto de NDD, de NPH e de fibromialgia. Contrariamente, a aprovação de medicamentos na Europa, estabelecida pela *European Medicines Agency* (EMA), rege-se pelos mecanismos de ação dos fármacos, possibilitando assim a utilização de um mesmo fármaco em situações similares do ponto de vista fisiopatológico.

As principais lacunas que existem na informação disponível para tratamento da DN resultam sobretudo do fato de a maioria dos estudos incluírem apenas doentes com NDD e NPH, e de serem estudos de curta duração, com cerca de três meses no máximo. Assim, è plausível que surjam dúvidas relativamente à validade de considerar esses resultados para abordar outras etiologias de DN e se esses fármacos serão eficazes como tratamento de longa duração.<sup>5</sup>

O tratamento farmacológico da DN é difícil, na medida em que os analgésicos utilizados para aliviar a dor nociceptiva são pouco eficazes <sup>12</sup> e por outro lado é, muitas vezes, imprevisível a resposta aos fármacos recomendados para esta situação.<sup>1</sup>

Esta revisão surge no sentido de analisar a terapêutica farmacológica em vigor, a sua eficácia e potenciais efeitos adversos.

## **Métodos**

O presente trabalho consiste numa revisão da literatura publicada relativa ao tema.

Para a pesquisa das referências bibliográficas recorreu-se à base de dados da MedLine (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), entre os anos de 2007 e 2011, utilizando os termos *Mesh neuralgia* e *drug therapy* combinados pelo operador booleano AND. Incluíram-se artigos de revisão, referentes ao Homem e escritos em português e inglês, cujos títulos e resumos se referiam aos temas principais da revisão (fármacos utilizados no tratamento da dor neuropática). Foram excluídos os artigos que se referiam a abordagens terapêuticas não-farmacológicas ou que mencionavam apenas mecanismos de dor neuropática sem nomear o tratamento farmacológico e, ainda, casos pontuais em que não foi possível contactar o autor quando a publicação não estava disponível. Incluíram-se, também, dois artigos de revisão obtidos através da bibliografia já adquirida considerados relevantes para o trabalho.

## Resultados

Os fármacos recomendados pela NeuPSIG da IASP como tratamento de primeira linha para a DN incluem ATC, ISRSN, agonistas da subunidade  $\alpha 2\text{-}\delta$  dos canais de cálcio e a lidocaína tópica. Como segunda linha de tratamento a mesma entidade recomenda analgésicos opiáceos e tramadol, embora estes possam ser considerados como agentes de primeira linha em situações clínicas específicas.<sup>3</sup> As *guidelines* propostas pela NeuPSIG da IASP, em 2007, não fazem referência ao uso de toxina botulínica, de adesivos com capsaicina de alta concentração, de lacosamina, de inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) e de terapêuticas com associação de fármacos uma vez que os resultados dos respetivos ECR foram publicados posteriormente à sua elaboração.<sup>3</sup>

As *guidelines* de 2010 da EFNS referem os fármacos que têm eficácia para diversas etiologias de DN, como ATC, agonistas da subunidade  $\alpha 2\text{-}\delta$  dos canais de cálcio, analgésicos opiáceos e tramadol e outros fármacos como ISRSN, lidocaína tópica e capsaicina tópica que se podem revelar úteis em situações particulares. Consideram ainda a possibilidade de se obterem benefícios com associação de fármacos, como ATC-gabapentina e gabapentina-opiáceos.<sup>1</sup>

### Fármacos antidepressivos

Os fármacos antidepressivos assumem um papel importante na abordagem farmacológica da DN, sendo invariavelmente citados como agentes de primeira linha.<sup>2, 3, 13</sup>

O seu efeito analgésico é independente do efeito antidepressivo e manifesta-se muitas vezes com doses inferiores às doses antidepressivas, pelo que não são recomendados apenas para doentes que apresentem DN e depressão concomitantes, embora nestes doentes estes fármacos sejam considerados uma boa opção de tratamento,<sup>14</sup> visto que estados depressivos surgem muitas vezes associados a situações de dor crónica, quer como depressão reativa ao sofrimento crónico quer como diminuição do limiar para a dor associada à sintomatologia

depressiva primária.

Os ATC têm eficácia comprovada na DN, excetuando-se a neuropatia associada à infecção pelo VIH, neuropatia relacionada com neoplasias malignas, dor do membro fantasma e neuropatia induzida por quimioterapia.<sup>13,15</sup> O seu mecanismo de ação depende do bloqueio da captação neuronal de neurotransmissores (noradrenalina, serotonina e, em menor escala, dopamina) e exercem ainda bloqueio de canais de sódio, de recetores muscarínicos, de recetores H1 da histamina e dos adrenoceptores  $\alpha 1$ .<sup>13,14</sup>

A NeuPSIG da IASP recomenda como primeira linha de tratamento da DN as aminas secundárias (nortriptilina e desipramina),<sup>2,13</sup> uma vez que estas apresentam eficácia semelhante e melhor tolerabilidade do que as aminas terciárias (amitriptilina e imipramina),<sup>13,15</sup> pelo que as aminas terciárias ficam reservadas para situações de indisponibilidade das aminas secundárias.<sup>13</sup>

A dose inicial de amitriptilina deve ser entre 10 a 25 mg em toma única noturna, com aumentos graduais de 10 a 25 mg a cada semana até à dose máxima de 150 mg por dia, considerando que são necessárias várias semanas até se atingir a dose terapêutica.<sup>13</sup> Os ATC apresentam vantagens na medida em que são fármacos baratos, prescritos em toma única diária e, ainda, são úteis para controlo da insónia e depressão<sup>13</sup> que estão presentes num grande número de doentes com DN.

Um aspeto importante a considerar são os efeitos adversos destes fármacos. Os efeitos laterais anticolinérgicos, tais como xerostomia, xeroftalmia, retenção urinária, sedação excessiva, hipotensão ortostática e obstipação,<sup>13,14</sup> são os mais frequentes e são efeitos dependentes da dose,<sup>13</sup> e justificam a necessidade de se iniciar o tratamento com baixas doses e aumentos graduais, medidas estas que reduzem o desenvolvimento dos efeitos adversos referidos.<sup>13</sup>

A diminuição do limiar convulsivo e toxicidade cardíaca constituem efeitos laterais menos frequentes mas de maior gravidade.<sup>13</sup>

Há associação entre doses de ATC superiores a 100 mg por dia e desenvolvimento de alterações da condução cardíaca,<sup>14</sup> taquicardia, enfarte agudo do miocárdio e até mesmo morte súbita cardíaca.<sup>11, 13</sup> Nesse sentido, pode justificar-se a realização de um eletrocardiograma antes da prescrição de ATC<sup>3, 14, 15</sup> e a NeuPSIG recomenda, ainda, que seja efetuado um ecocardiograma a doentes com idade superior a 40 anos e desaconselha o uso destes fármacos em doentes com história de doença cardiovascular ou com risco de morte súbita cardíaca.<sup>11, 13</sup>

Por outro lado, há também o risco de morte por *overdose* e por isso os ATC devem ser evitados em doentes com história de tentativas de suicídio.<sup>13</sup>

Importa ainda salientar que os ATC estão associados a diminuição das funções cognitivas e comprometimento da marcha, com possibilidade de quedas, sobretudo quando utilizados por doentes idosos.<sup>13</sup>

A duloxetina, a venlafaxina e o milnacipran são fármacos ISRSN. O milnacipran pode ser usado com eficácia na fibromialgia, mas não foi estudado especificamente para a DN.<sup>3, 13</sup>

A duloxetina e a venlafaxina têm menor capacidade de alívio da dor comparativamente aos ATC, no entanto apresentam melhor perfil de tolerabilidade e segurança,<sup>11</sup> o que os torna uma boa alternativa em determinadas circunstâncias, tais como o desenvolvimento de efeitos adversos dos ATC ou a existência de contraindicações ao uso deste mesmo grupo farmacológico.

A duloxetina é um fármaco antidepressivo que inibe a captação neuronal de serotonina e noradrenalina simultaneamente, sendo atribuída a ação analgésica à inibição da recaptação de noradrenalina. Tem eficácia analgésica comprovada na NDD e recebeu aprovação da FDA para ser utilizada neste contexto e posteriormente foi aprovada pela mesma entidade para uso em situações de fibromialgia.<sup>16</sup> Não há estudos relativos à sua eficácia nos outros tipos de

DN.<sup>3,15</sup> A duloxetina é, igualmente, eficaz em situações de depressão major e ansiedade generalizada, sendo estes efeitos independentes do seu efeito analgésico.<sup>15,16</sup>

No que diz respeito à dosagem foram avaliadas doses entre 20 e 120 mg por dia e concluiu-se que a dose terapêutica no que se refere ao efeito analgésico corresponde a 60 mg por dia, na medida em que doses superiores não adicionam efeitos benéficos significativos e têm menor tolerabilidade.<sup>11,16</sup> O efeito analgésico pretendido manifesta-se após a administração da dose terapêutica durante uma semana.<sup>16</sup> A duloxetina pode ser considerada um fármaco bem tolerado, ao qual não estão associadas alterações cardiovasculares.

O efeito adverso mais comum é a náusea, que ocorre em cerca de 20% dos doentes que fazem a toma fora do período das refeições e este efeito adverso é geralmente o responsável pela descontinuação precoce deste fármaco. Outros efeitos adversos possíveis incluem a xerostomia, a obstipação e a insónia.<sup>3,13,15,16</sup>

A duloxetina pode determinar a elevação das transaminases hepáticas, cujos valores retornam a níveis basais após interrupção do fármaco. Não há evidência de risco de hepatotoxicidade com o uso de duloxetina, pelo que a monitorização da função hepática é desnecessária, no entanto a FDA desaconselha a sua prescrição em doentes com hepatite.<sup>16</sup>

De forma a promover a tolerabilidade digestiva e reduzir a incidência de náuseas associadas à administração de duloxetina deve optar-se por doses iniciais de 30 mg por dia, independentemente das refeições, durante uma semana ou iniciar o tratamento com a dose terapêutica de 60 mg por dia com tomas pós-prandiais.<sup>16</sup>

A venlafaxina tem um efeito dependente da dose, na medida em que em doses baixas inibe a recaptção neuronal de serotonina e em doses altas inibe também a recaptção neuronal de noradrenalina.<sup>15</sup> Tem um efeito analgésico eficaz na DN, excluindo a NPH.<sup>3,15</sup>

A dose considerada terapêutica é entre 150 e 225 mg por dia,<sup>3, 15</sup> sendo necessárias duas a quatro semanas para o seu atingimento.<sup>3</sup> Deve iniciar-se o tratamento com 37,5 mg por dia, com aumentos semanais de 37,5 a 75 mg por dia, de acordo com tolerância, até o atingimento da dose terapêutica.<sup>13</sup>

No caso de descontinuação do tratamento com venlafaxina, esta deve ser efetuada com reduções progressivas da dose, pelo risco de síndrome de abstinência.<sup>3, 15</sup>

Os efeitos adversos a nível gastrointestinal, náuseas e obstipação, são os mais comuns, embora tenham sido descritas alterações a nível cardiovascular, como elevação da pressão arterial e da frequência cardíaca<sup>13</sup> e em 5% dos doentes verificou-se alterações eletrocardiográficas,<sup>13, 15</sup> pelo que se recomenda monitorização dos doentes com fatores de risco cardiovascular.

Os ISRS foram estudados como possível alternativa aos ATC, uma vez que são melhor tolerados, mais seguros no que diz respeito à ocorrência de *overdose* e não necessitam de escaladas de dosagem, podendo ser iniciado o tratamento com a dose terapêutica. Estas razões justificam o interesse em avaliar os ISRS no âmbito do tratamento farmacológico da DN, onde os ATC são amplamente utilizados apesar dos efeitos adversos decorrentes dessa terapêutica. No entanto, na sequência de evidência inconsistente da eficácia dos ISRS no alívio da sintomatologia dolorosa na DN, estes fármacos têm sido nomeados como agentes de terceira linha e desta forma não há evidência que permita considerá-los como agentes alternativos aos ATC.

Apesar disso, há resultados animadores em três estudos efetuados, o que prova que é importante promover investigações adicionais de modo a clarificar a eficácia analgésica dos ISRS e definir o seu lugar no tratamento de doentes com DN.<sup>3</sup>

## **Fármacos anticonvulsivantes**

Os fármacos anticonvulsivantes são frequentemente utilizados para tratar patologias não epiléticas, como é exemplo a DN.<sup>17</sup> São fármacos interessantes para controlo da DN uma vez que acentuam a inibição GABAérgica da transmissão neuronal e diminuem a neurotransmissão excitatória associada ao glutamato.<sup>17</sup>

A gabapentina e a pregabalina são estruturalmente semelhantes ao ácido gama-aminobutírico (GABA), embora exerçam o seu efeito analgésico no contexto de DN por ligação à subunidade  $\alpha 2\delta$  dos canais de cálcio dependentes de voltagem.<sup>3, 13-15</sup> Desta forma, reduzem a entrada de cálcio para as células neuronais e conseqüentemente ocorre diminuição da libertação de glutamato, noradrenalina e substância P.<sup>13, 15</sup> Estando estes canais amplamente distribuídos pelo sistema nervoso central, estes fármacos atuam em múltiplos locais<sup>14</sup> e não interferem especificamente com a transmissão da dor nociceptiva.<sup>10</sup>

A gabapentina pode ser usada com eficácia na NPH, na NDD e em situações de neuropatia dolorosa mista,<sup>13-15</sup> sendo ineficaz na neuropatia associada à infeção pelo VIH e na neuropatia induzida por quimioterapia.<sup>13, 15</sup> Está aprovada pela FDA para o tratamento da NPH.

A dose diária eficaz é entre 1800 a 3600 mg por dia, no entanto deve ser iniciada com uma baixa dosagem, de cerca de 100 a 300 mg por dia, com aumentos progressivos. Embora o início do seu efeito se possa verificar logo após a segunda semana de tratamento, o efeito máximo só se verifica duas semanas após o atingimento da dose terapêutica e para isso podem ser necessários cerca de dois meses.<sup>3, 13, 15</sup>

A gabapentina tem também efeitos benéficos relativamente à qualidade do sono e do humor. É considerada segura uma vez que não tem metabolização hepática e não tem interações medicamentosas clinicamente significativas, necessitando, porém, de redução da dose em doentes com insuficiência renal.<sup>13, 15</sup> Pode causar sedação, sonolência e tonturas – cuja

incidência é reduzida pelo aumento gradual da dose, uma vez que são efeitos dependentes da dose<sup>3</sup> – edema periférico e ganho ponderal.<sup>13, 15</sup>

Os doentes idosos são mais suscetíveis a estes efeitos adversos, bem como ao possível comprometimento cognitivo e da marcha que, tal como referido para os ATC, pode resultar em quedas.

A pregabalina foi aprovada pela FDA para o tratamento de NDD, NPH e fibromialgia,<sup>13</sup> com eficácia comprovada em ECR,<sup>13</sup> embora tenha tido resultado equivalente ao placebo em dois estudos não publicados.<sup>15</sup>

A dose máxima eficaz é entre 300 e 600 mg por dia e pode ser atingida em cerca de duas semanas. A dose inicial deve ser de 150 mg por dia, que já é uma dosagem eficaz para o alívio da dor, sendo este efeito atingido mais rapidamente do que com a gabapentina.<sup>3, 11, 15</sup>

A dose máxima tolerada é 600 mg por dia, embora não haja demonstração de efeitos benéficos adicionais com doses superiores a 300 mg por dia.<sup>3, 13</sup>

Os efeitos adversos são partilhados pela gabapentina, sedação, tonturas, edema periférico e aumento ponderal e ocorrem mais frequentemente com doses altas.

E, tal como a gabapentina, não tem metabolização hepática nem interações medicamentosas,<sup>13-15</sup> embora necessite de diminuição da dose se existir insuficiência renal.<sup>3, 15</sup>

Ainda considerando os fármacos antiepiléticos, importa referir que estes constituem a base do tratamento farmacológico da NT, visto que contrariamente a outras formas de DN, a NT responde melhor a fármacos antiepiléticos do que a fármacos antidepressivos.

A NT, um tipo particular de DN, é definida como dor facial unilateral, semelhante a choque elétrico, intensa e de curta-duração. Na maioria dos casos é idiopática, mas pode surgir de forma secundária, no contexto de neoplasias benignas ou malignas, de desmielinização ou de malformações arteriovenosas. É mais prevalente entre os 50 e 70 anos de idade e é mais

comum nas mulheres.<sup>18</sup> Como referido anteriormente, esta forma de DN beneficia de uma terapêutica distinta da habitualmente utilizada nas restantes formas de DN.

A carbamazepina é o fármaco de eleição e tem efeito bloqueador dos canais de sódio dependentes de voltagem, bem como dos canais de cálcio tipo L. É muito eficaz no alívio da dor da NT, o efeito analgésico verifica-se em poucos dias, no entanto determina inúmeras reações adversas, tais como náuseas, ataxia, visão turva, *rash* cutâneo, retenção de fluidos, e interações farmacológicas, com fármacos como antibacterianos macrólidos, isoniazida, bloqueadores dos canais de cálcio, mas também com sumo de toranja e com a erva de São João (hipericão), razões que limitam a sua utilização. Assim, a oxcarbazepina é considerada uma boa alternativa à carbamazepina, na medida em que enquanto análogo estrutural da carbamazepina mantém os seus benefícios terapêuticos e apresenta melhor tolerabilidade em virtude da redução da autoindução enzimática hepática e do perfil de interações medicamentosas.<sup>18</sup>

Em caso de alergia à carbamazepina e à oxcarbazepina pode recorrer-se à lamotrigina.

A lamotrigina é um fármaco antiepilético recente cujo principal mecanismo de ação é o bloqueio dos canais de sódio dependentes de voltagem, embora também tenha efeito inibitório na libertação de glutamato por inibir a despolarização da membrana pré-sináptica dos neurónios glutamatérgicos.<sup>17</sup>

A lamotrigina é considerado tratamento de quarta linha na DN, sendo comprovadamente eficaz no tratamento da NT refractária a outros tratamentos e também no tratamento de outras etiologias de DN como neuropatia associada à infeção pelo VIH, NDD e dor pós-AVC.

A dose inicial deve ser de 25 mg, com aumentos graduais até à dose terapêutica de 250 mg por dia.<sup>17</sup>

A lacosamida é um fármaco antiepiléptico que atua nos canais de sódio dependentes de voltagem por aumento da sua inativação lenta e sem interferir com a inativação rápida destes canais, o que pode fazer com que a lacosamida previna a resposta neuronal excessiva observada na DN sem prejudicar a função neuronal normal.<sup>12, 19</sup> Este fármaco atua ainda por ligação à *collapsin-response mediator protein 2* (CRMP-2) que está envolvida na diferenciação neuronal, na regulação da expressão de genes e no crescimento e polarização axonais, mecanismos estes que se encontram desregulados na DN.<sup>19</sup> Tem sido avaliado o seu potencial efeito terapêutico na NDD, no entanto sem resultados animadores,<sup>3</sup> embora a dosagem de 400 mg por dia tenha sido considerada eficaz nesta forma de DN e com baixo potencial de interações farmacológicas.<sup>19</sup> Contudo, o papel da lacosamida para tratamento da DN permanece indefinido.<sup>3, 14</sup>

### **Fármacos analgésicos de ação central**

Os analgésicos opiáceos e o tramadol demonstraram-se eficazes em diversos tipos de DN, sendo, no entanto, considerados agentes de segunda linha pela NeuPSIG da IASP . Contudo, são ressalvadas situações em que estes fármacos são recomendados como primeira linha de tratamento, como no caso de DN aguda, em exacerbações de DN grave, em situações de DN relacionada com neoplasias malignas e durante a fase de titulação da dose do fármaco de primeira linha se for necessário um alívio imediato da dor.<sup>2, 3</sup>

Os analgésicos opiáceos preconizados para controlo da DN são a morfina e a oxicodona. Estes fármacos inibem a transmissão neuronal nociceptiva por diversos mecanismos, sendo que os seus recetores se encontram no corno dorsal da espinal medula bem como em localizações encefálicas, estando assim amplamente dispersos por todo o sistema nervoso.<sup>14</sup>

Os analgésicos opiáceos demonstraram-se eficazes no alívio da dor na NPH, na NDD, na dor do membro fantasma e na dor associada a lesão medular.

Há risco de hipogonadismo, alterações imunológicas e de abuso com a utilização de fármacos deste grupo a longo prazo, razão pela qual são habitualmente reservados para casos que se revelem refratários aos tratamentos de primeira linha<sup>3, 7, 11</sup> e têm uso limitado no que diz respeito a etiologias não neoplásicas de DN.<sup>11, 14</sup>

Os efeitos adversos mais comuns são náuseas, obstipação, deterioração cognitiva<sup>14</sup> e sedação.<sup>3</sup>

As náuseas e a sedação podem ser contornadas ao iniciar o tratamento com doses baixas e posteriores aumentos graduais, já a obstipação tende a ser inevitável com este tratamento.<sup>3</sup>

Um aspeto importante a considerar relativamente ao uso terapêutico crónico de analgésicos opiáceos é o desenvolvimento de tolerância que num contexto de DN pode desencadear hiperalgesia.<sup>7</sup>

Assim, a tolerância não é exclusiva do estado patológico de toxicod dependência opiácea e quando ocorre estabelece-se em relação aos efeitos centrais da morfina (ação antitússica, estimulação do centro do vômito, inibição da coordenação motora ao nível do cerebelo e miose) e não aos efeitos periféricos (a nível cardiovascular e gastrointestinal), estes são progressivamente intensificados com o aumento das doses.

O tramadol exerce os seus efeitos através de atuação nos recetores opióides, uma vez que é agonista parcial dos recetores  $\mu$  opióides, e tem também ligeiro efeito de inibição da recaptação das monoaminas serotonina e noradrenalina.<sup>3, 14</sup> É particularmente eficaz na NDD,<sup>14</sup> tendo também efeito analgésico em doentes com NPH e dor do membro fantasma.<sup>15</sup> A dose inicial habitualmente utilizada é 50 mg uma ou duas vezes por dia, com aumentos progressivos até à dose máxima de 400 mg por dia, salientando-se que os doentes idosos ou que apresentem insuficiência renal e/ou hepática devem receber doses baixas pelo risco de acumulação.<sup>3</sup>

Os efeitos laterais mais comuns são partilhados pelos analgésicos opiáceos,<sup>3</sup> sonolência, tonturas, náuseas, obstipação e hipotensão ortostática, que ocorrem mais frequentemente com

escaladas rápidas da dosagem.<sup>7, 15</sup> No entanto, contrariamente aos analgésicos opiáceos, o tramadol diminui o limiar convulsivo,<sup>3, 15</sup> o que justifica a ponderação da sua utilização em doentes com história de epilepsia,<sup>15</sup> e pode desencadear síndrome serotoninérgica, situação potencialmente fatal mas pouco frequente na prática clínica, se administrado juntamente com ISRS ou ISRSN.<sup>3, 15</sup>

Pode haver atingimento cognitivo e comprometimento da marcha, sobretudo em doentes idosos. O tramadol é menos eficaz no alívio da dor e tem um potencial de abuso inferior quando comparado com os analgésicos opiáceos.<sup>3, 14, 15</sup>

O tapentadol é um fármaco analgésico de ação central introduzido recentemente, cujo mecanismo de ação combina efeito agonista dos recetores  $\mu$  opióides e efeito agonista dos recetores adrenérgicos  $\alpha_2$  com consequente inibição da recaptção de noradrenalina. Em novembro de 2008 foi aprovado pela FDA para o tratamento da dor aguda moderada a grave em doentes com idade superior a 18 anos. Ambos os locais de ação do tapentadol são promotores de analgesia e portanto este fármaco pode ser particularmente útil para o tratamento da DN, ultrapassando assim interações farmacológicas inerentes ao uso de associações de fármacos para alcançar estes locais de ação.

O tapentadol é rapidamente absorvido e metabolizado extensamente na primeira passagem, tendo biodisponibilidade oral de 32%. Há duas formulações de tapentadol, formulação de libertação imediata e formulação de libertação prolongada.

A formulação de libertação imediata pode ser aplicada em situações de dor aguda moderada a grave, com aprovação por parte da FDA.

A formulação de libertação prolongada está disponível desde dezembro de 2009 e foi estudada em ECR, na dose de 100 a 250 mg, para situações de dor lombar crónica grave, cujos resultados benéficos foram idênticos aos obtidos com a administração de 20 a 50 mg de oxicodona.

No entanto, a descontinuação do tratamento por desenvolvimento de efeitos adversos, sobretudo gastrointestinais, foi inferior com o tapentadol do que com a oxicodona.

Não tem interações medicamentosas significativas, pela baixa percentagem (20%) de ligação às proteínas plasmáticas, pelo facto de não ter metabolitos ativos e de não interagir com as enzimas CYP.

Os efeitos adversos gastrointestinais são mínimos quando comparado com os analgésicos opiáceos, o que faz com que o tapentadol seja melhor tolerado e haja maior adesão à terapêutica. Uma vez que é um fármaco extensamente metabolizado a nível hepático é recomendada a redução da dose em doentes com insuficiência hepática moderada e desaconselha-se a sua prescrição em doentes com insuficiência hepática grave.

O tapentadol não deve ser usado simultaneamente com fármacos como inibidores da monoamina oxidase, ISRNS e ATC pelo risco de desenvolvimento do síndrome da serotonina.<sup>20</sup>

### **Fármacos de aplicação tópica**

A NPH é a complicação mais frequente após um episódio de herpes zoster agudo<sup>21</sup> e clinicamente define-se como dor que persiste um a seis meses após a resolução da erupção cutânea herpética e na maioria dos ensaios clínicos definida como dor que persiste por mais de três meses após a resolução das lesões cutâneas.<sup>22</sup> Aproximadamente 20% dos doentes desenvolvem NPH após a cura da erupção cutânea herpética,<sup>9</sup> com prevalência mais elevada nos doentes com idade superior a 50 anos.<sup>9,22</sup>

Recomendam-se tratamentos tópicos em detrimento de tratamentos sistémicos, contornando assim os efeitos adversos provenientes da absorção sistémica.<sup>9,21</sup> Neste sentido, a lidocaína tópica a 5% (700 mg)<sup>9</sup> tem sido considerada como tratamento de primeira linha e em 1999 foi aprovada pela FDA para o tratamento da NPH.

A lidocaína tópica tem ainda outras vantagens nomeadamente a sua simples utilização com

uma única aplicação diária, bem como baixo custo quando comparado com a gabapentina e pregabalina, o que facilita a adesão à terapêutica. No que diz respeito ao uso da lidocaína a 5% na NPH verificou-se que esta promove alívio da dor de forma equivalente à gabapentina e é mais eficaz do que a pregabalina e a capsaicina.<sup>9</sup>

A lidocaína tópica a 5% revela-se, de facto, útil no controlo de DN periférica localizada, como no caso de NPH com alodínia<sup>3, 11, 15</sup> ou alodínia decorrente de outros tipos de DN periférica.<sup>3</sup> O seu mecanismo de ação consiste em bloqueio dos canais de sódio dependentes de voltagem com consequente redução da atividade das fibras nervosas aferentes finas.<sup>13</sup> Pode ser aplicada como adesivo transdérmico ou gel.<sup>15</sup> O adesivo transdérmico está aprovado pela FDA para o tratamento da NPH.<sup>13</sup>

Recomenda-se o uso máximo de três adesivos por dia, por um período máximo de doze horas.<sup>3, 15</sup> Uma vez que é um tratamento tópico, sem absorção sistémica significativa, o efeito adverso mais comum prende-se com desenvolvimento de reação local,<sup>3</sup> como eritema cutâneo,<sup>15</sup> e é uma opção vantajosa para doentes idosos considerando a sua ausência de efeitos adversos sistémicos e de interações medicamentosas.<sup>3</sup>

No entanto, pela possibilidade teórica de atingimento de concentrações sanguíneas excessivas desaconselha-se o uso concomitante de fármacos antiarrítmicos de classe I, bem como a sua prescrição a doentes com disfunção hepática grave.<sup>13, 15</sup>

O gel de lidocaína a 5% demonstrou eficácia na NPH com alodínia,<sup>3, 15</sup> mas ineficácia na neuropatia associada à infeção pelo VIH.<sup>15</sup>

A capsaicina tópica em baixa concentração (0,075%) é considerada um agente de terceira linha para o tratamento da DN,<sup>3</sup> na medida em que demonstrou efeito analgésico baixo ou nulo no contexto de NDD, NPH, neuropatia dolorosa associada à infeção pelo VIH e DN pós-cirúrgica.<sup>14</sup> Posto isto, tem sido investigada a possível utilidade de capsaicina em alta concentração (8%) no contexto de NPH e de neuropatia dolorosa associada à infeção pelo

VIH. No âmbito da NPH, a capsaicina a 8% revelou maior eficácia analgésica do que a capsaicina a 0,075%, com início do efeito terapêutico observado após a segunda semana da aplicação do fármaco e sua manutenção até doze semanas.

Por outro lado, no que diz respeito à neuropatia dolorosa associada à infecção pelo VIH os resultados foram díspares em diferentes estudos.

A aplicação tópica de capsaicina a 8% é considerada segura e de uma forma geral bem tolerada tanto para NPH como para neuropatia dolorosa associada à infecção pelo VIH, documentando-se como efeitos adversos a possibilidade de ocorrer um aumento transitório da dor associado à aplicação do adesivo, bem como reações cutâneas eritematosas no local da aplicação.

A capsaicina a 8% poderá vir a ser recomendada para a abordagem farmacológica da DN, uma vez que o seu efeito analgésico se prolonga no tempo, até dois ou três meses, após uma única aplicação tópica. Apesar disso, desconhecem-se os benefícios a longo prazo, assim como a segurança de aplicações tópicas repetidas de capsaicina a 8%, considerando possível a associação entre estas aplicações e a desnervação epidérmica transitória evidenciada em estudos de biópsias cutâneas.<sup>3</sup>

Deste modo, são necessários mais estudos a fim de se determinar a segurança e benefícios a longo prazo da capsaicina a 8%.

O potencial efeito benéfico da toxina botulínica na DN foi estudado e verificaram-se resultados favoráveis no que diz respeito à diminuição da intensidade da dor e na redução da alodínia mecânica após injeção intradérmica de toxina botulínica tipo A em doentes com NPH e em doentes com DN pós-cirúrgica ou pós-traumática. Um outro estudo focado na NPH demonstrou eficácia analgésica da toxina botulínica similar à do placebo, muito embora neste último estudo tenha sido utilizada uma dose média menor de toxina botulínica.<sup>3</sup> Assim, permanece por esclarecer o papel da toxina botulínica no âmbito do tratamento da DN.

## **Esquemas terapêuticos de associação**

As terapêuticas com associação de diferentes fármacos justificam-se frequentemente dado que isoladamente nenhum fármaco é suficientemente eficaz no alívio da dor, considerando que a maioria promove apenas alívio parcial da sintomatologia.

A dosagem da monoterapia muitas vezes necessita de escalada progressiva até se atingir efeito terapêutico, aumentando simultaneamente a probabilidade de desenvolvimento de efeitos laterais.

Assim, a utilização de terapêuticas combinadas, com fármacos que atuem por mecanismos e/ou em locais distintos da via de sinalização da dor, pode resultar em efeitos benéficos sinérgicos ou tão simplesmente na redução de efeitos adversos associados ao uso de um fármaco isolado.<sup>3,23</sup>

A combinação de gabapentina com morfina, ambas em baixa dosagem, foi associada a maior eficácia no que toca ao alívio da dor quando comparado com o efeito de cada fármaco isoladamente em doentes com NPH, assim como em doentes com NDD. Contudo não foi demonstrada diminuição dos efeitos adversos associados a estes fármacos.<sup>3</sup>

A associação de nortriptilina e gabapentina demonstrou efeito benéfico superior ao de cada fármaco quando administrado em monoterapia,<sup>3</sup> na medida em que a associação confere uma intensidade média diária de dor inferior à da monoterapia. A associação destes fármacos revelou-se útil, também, no controlo das perturbações do sono e desta forma assiste-se a uma melhoria na qualidade de vida destes doentes, face à monoterapia, visto que a associação de nortriptilina e gabapentina controla mais eficazmente a dor e o sono.

Os estudos efetuados obtiveram resultados favoráveis em contexto de NDD e NPH, mas o mesmo não se verificou em doentes com NT.

Portanto, esta associação deve ser considerada apenas para doentes com NDD ou NPH e não é

válida a substituição por outros fármacos do mesmo grupo, isto é, ATC e fármacos antiepiléticos.<sup>23</sup>

Há ainda resultados positivos relativamente à eficácia analgésica e à tolerabilidade da associação entre oxicodona e pregabalina em baixas doses.<sup>3</sup>

A Tabela 1. resume considerações relativas aos principais fármacos que se utilizam no tratamento farmacológico da DN.

Embora estejam disponíveis inúmeros fármacos, o tratamento padece de sérias limitações quer quanto à eficácia quer quanto à tolerabilidade.

Para que um fármaco seja considerado uma boa escolha para o tratamento da DN há que ter em conta a sua eficácia e os seus efeitos adversos, parâmetros que idealmente deveriam ser determinados através de comparações diretas entre fármacos distintos. Estes estudos são escassos e então optou-se por utilizar os parâmetros *number needed to treat* (NNT) e *number needed to harm* (NNH) para estimar a eficácia relativa e a segurança dos fármacos a serem utilizados no tratamento da DN.

O NNT é uma medida epidemiológica que corresponde ao número de doentes que devem receber um determinado fármaco para que o efeito terapêutico seja atingido num doente, neste caso o alívio de 50% da dor, e portanto quanto mais baixo for este valor, mais eficaz é o fármaco.

O NNH diz respeito ao número de doentes que necessitam de receber o tratamento para que um doente descontinue a terapêutica pelo desenvolvimento de efeitos adversos, e assim quanto maior o NNH, melhor é a tolerabilidade do fármaco.<sup>24</sup>

Os resultados publicados de NNT e NNH em relação aos fármacos utilizados no tratamento da DN encontram-se descritos na Tabela 2.

## Conclusões

A DN constitui uma condição clínica de grande impacto a nível mundial e verifica-se, frequentemente, dificuldade no estabelecimento de um plano terapêutico farmacológico adequado e eficaz.

Assim, após o diagnóstico de DN, sua etiologia e tratamento de uma eventual doença de base, importa ter em atenção as características clínicas particulares de cada doente, como as suas comorbilidades e resposta a eventuais tratamentos prévios, de forma a ser possível delinear a estratégia terapêutica mais apropriada.

Na maioria das situações opta-se por um tratamento inicial em monoterapia, e sabe-se que este resulta em apenas 30 a 40% de doentes tratados de forma satisfatória, pelo que os regimes terapêuticos com associação de fármacos surgem como uma alternativa viável e cada vez mais usada na prática clínica apesar da escassa evidência que ainda existe por falta de estudos das possíveis associações.

A maioria dos estudos são desenhados para avaliação de tratamentos para NDD e a NPH e os respetivos resultados acabam por ser extrapolados para abordagens terapêuticas de outras etiologias de DN, o que parece ser viável na medida em que o tratamento inside na patofisiologia da DN e não propriamente na etiologia.

É, contudo, consensual que é necessário reverter a escassez de estudos relativamente às restantes formas de DN, assim como de associações de fármacos.

## Referências bibliográficas

1. Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpaa M, Hansson P, Jensen TS, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2010;17(9):1113-e88.
2. de Leon-Casasola O. New developments in the treatment algorithm for peripheral neuropathic pain. *Pain medicine (Malden, Mass)*. 2011;12 Suppl 3:S100-8.
3. Dworkin RH, O'Connor AB, Audette J, Baron R, Gourlay GK, Haanpaa ML, et al. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. *Mayo Clinic proceedings Mayo Clinic*. 2010;85(3 Suppl):S3-14.
4. Schmader KE, Baron R, Haanpaa ML, Mayer J, O'Connor AB, Rice AS, et al. Treatment considerations for elderly and frail patients with neuropathic pain. *Mayo Clinic proceedings Mayo Clinic*. 2010;85(3 Suppl):S26-32.
5. O'Connor AB, Dworkin RH. Treatment of neuropathic pain: an overview of recent guidelines. *The American journal of medicine*. 2009;122(10 Suppl):S22-32.
6. Plested M, Budhia S, Gabriel Z. Pregabalin, the lidocaine plaster and duloxetine in patients with refractory neuropathic pain: a systematic review. *BMC neurology*. 2010;10:116.
7. McGeeney BE. Pharmacological management of neuropathic pain in older adults: an update on peripherally and centrally acting agents. *Journal of pain and symptom management*. 2009;38(2 Suppl):S15-27.
8. Dray A. Neuropathic pain: emerging treatments. *British journal of anaesthesia*. 2008;101(1):48-58.
9. Wolff RF, Bala MM, Westwood M, Kessels AG, Kleijnen J. 5% lidocaine-medicated plaster vs other relevant interventions and placebo for post-herpetic neuralgia (PHN): a systematic review. *Acta neurologica Scandinavica*. 2011;123(5):295-309.

10. Bauer CS, Rahman W, Tran-van-Minh A, Lujan R, Dickenson AH, Dolphin AC. The antiallodynic alpha(2)delta ligand pregabalin inhibits the trafficking of the calcium channel alpha(2)delta-1 subunit to presynaptic terminals in vivo. *Biochemical Society transactions*. 2010;38(2):525-8.
11. Cruccu G. Treatment of painful neuropathy. *Current opinion in neurology*. 2007;20(5):531-5.
12. McCleane G. Lacosamide for pain. *Expert opinion on investigational drugs*. 2010;19(9):1129-34.
13. Jefferies K. Treatment of neuropathic pain. *Seminars in neurology*. 2010;30(4):425-32.
14. Jensen TS, Madsen CS, Finnerup NB. Pharmacology and treatment of neuropathic pains. *Current opinion in neurology*. 2009;22(5):467-74.
15. Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, Farrar JT, Finnerup NB, Jensen TS, et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain*. 2007;132(3):237-51.
16. Bellingham GA, Peng PW. Duloxetine: a review of its pharmacology and use in chronic pain management. *Regional anesthesia and pain medicine*. 2010;35(3):294-303.
17. Titlic M, Jukic I, Tonkic A, Josipovic-Jelic Z, Boschi V, Mihalj M, et al. Lamotrigine in the treatment of pain syndromes and neuropathic pain. *Bratislavske lekarske listy*. 2008;109(9):421-4.
18. Zakrzewska JM. Medical management of trigeminal neuropathic pains. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2010;11(8):1239-54.
19. Biton V. Lacosamide for the treatment of diabetic neuropathic pain. *Expert review of neurotherapeutics*. 2008;8(11):1649-60.

20. Hartrick CT, Rozek RJ. Tapentadol in pain management: a mu-opioid receptor agonist and noradrenaline reuptake inhibitor. *CNS drugs*. 2011;25(5):359-70.
21. Philip A, Thakur R. Post herpetic neuralgia. *Journal of palliative medicine*. 2011;14(6):765-73.
22. Cappuzzo KA. Treatment of postherpetic neuralgia: focus on pregabalin. *Clinical interventions in aging*. 2009;4:17-23.
23. Gilron I, Bailey JM, Tu D, Holden RR, Jackson AC, Houlden RL. Nortriptyline and gabapentin, alone and in combination for neuropathic pain: a double-blind, randomised controlled crossover trial. *Lancet*. 2009;374(9697):1252-61.
24. Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain*. 2005;118(3):289-305.

## **Agradecimentos**

Ao Professor Doutor António Albino Teixeira agradeço a paciência, competência e disponibilidade que demonstrou na orientação deste trabalho.

Ao Eduardo Vilela, pela dedicação e ajuda dispensadas.

Ao Rodrigo Subtil, pela ajuda generosamente prestada.

## Apêndices

Tabela 1. Considerações sobre os principais fármacos utilizados no tratamento da DN

Classe de fármacos	Dosagem	Titulação	Principais efeitos adversos	Precauções	Observações
<i>Antidepressivos tricíclicos (ATC)</i>					
Nortriptilina, Imipramina  Amitriptilina, Desipramina	Amitriptilina: 10 a 25 mg ao deitar; máximo de 150 mg/dia.	Aumentar 10 a 25 mg/dia a cada 3-7 dias. Titulação lenta.	Sedação, xerostomia, xeroftalmia, retenção urinária, hipotensão ortostática.	Doença cardíaca, risco de suicídio, diminuição do limiar convulsivo, risco de queda em doentes idosos.	-Baratos e toma única diária. -Eficácia analgésica comprovada na dor neuropática. - Úteis em insônia e depressão. - Antes de iniciar tratamento se > 40 anos recomendado ECG por risco de morte súbita cardíaca.
<i>Inibidores seletivos da recaptação de serotonina e noradrenalina (ISRSN)</i>					
Duloxetine	30 mg/dia durante a primeira semana. Dose terapêutica de 60 mg/dia em regime pós-prandial.	Aumentar para 60 mg/dia após uma semana. Titulação rápida.	Náuseas, xerostomia, obstipação, insônia.	Doentes com hepatite.	-Melhoria da depressão. -Eficácia analgésica e aprovação pela FDA na neuropatia diabética dolorosa.
Venlafaxina	37,5 mg/dia até máximo de 225 mg/dia. Dose eficaz entre 150 e 225 mg/dia.	Aumentar 37,5 a 75 mg por dia semanalmente, conforme tolerância. Titulação mais lenta do que duloxetine.	Náuseas, obstipação, aumentos da pressão arterial e frequência cardíaca.	Doença cardíaca, síndrome de abstinência com descontinuação súbita.	-Melhoria da depressão. - Eficácia analgésica comprovada na dor neuropática. -Monitorização cardíaca em doentes com fatores de risco.
<i>Anticonvulsivantes</i>					
Gabapentina	100 a 300 mg/dia inicialmente. dose terapêutica 1800 a 3600 mg/dia.	Aumentar 100 a 300 mg/dia semanalmente. Titulação lenta.	Sedação, sonolência, edema periférico, ganho ponderal.	Insuficiência renal, risco de queda em doentes idosos.	-Efeito máximo só após duas semanas de dose terapêutica. -Melhoria de perturbações do sono e do humor. -Sem interações medicamentosas.
Pregabalina	150mg/dia. Dose terapêutica entre 300 e 600 mg/dia.	Aumentar para 300 mg/dia após a primeira semana. Titulação mais rápida do que gabapentina.	Sedação, tonturas, edema periférico.	Insuficiência renal.	-Melhoria de perturbações do sono e do humor. - Sem interações medicamentosas. - Comprovadamente eficaz e aprovada pela FDA para o tratamento de neuropatia diabética dolorosa, nevralgia pós-herpética e fibromialgia.
<i>Agente tópico</i>					
Lidocaína tópica a 5%	Máximo de três adesivos diários num período máximo de 12h.	Desnecessária.	Eritema cutâneo local.	Sem precauções.	-Sem efeitos adversos sistêmicos. -Eficaz na nevralgia pós-herpética com alodínia. -Evitar uso concomitante de antiarrítmicos de classe I e em doentes com disfunção hepática grave.
<i>Agonistas opióides</i>					
Morfina, oxicodona	Para morfina: 10-15 mg a cada 4h ou conforme necessário. Dosagem equivalente para os outros fármacos deste grupo.	Após 1 ou 2 semanas converter numa preparação de longa ação e continuar dose de ação curta conforme necessário.	Náuseas, obstipação, sonolência, hipotensão ortostática, depressão respiratória.	História de toxicod dependência, risco de suicídio.	-Eficácia comprovada no alívio da dor na NPH, na NDD, na dor do membro fantasma e na dor associada a lesão medular.
Tramadol	50 mg 1-2x/dia até dose máxima de 400 mg/dia.	Aumentar 50-100 mg/dias a cada 3-7 dias conforme tolerância.	Náuseas, obstipação, sonolência, hipotensão ortostática, depressão respiratória.	Diminuição do limiar convulsivo, risco de síndrome serotoninérgico, comprometimento cognitivo.	-Eficácia analgésica comprovada na neuropatia diabética dolorosa, nevralgia pós-herpética e dor do membro fantasma. -Efeito analgésico menos eficaz do que os agonistas opiáceos mas menor potencial de abuso.

Tabela 2. Considerações sobre a eficácia e tolerabilidade dos fármacos, com base nas medidas epidemiológicas *number needed to treat* (NNT) e *number needed to harm* (NNH), respetivamente.

Fármaco	NNT	NNH
Antidepressivos tricíclicos	Entre 2 e 3	14,7
Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina	7	Risco relativo não significativo
Venlafaxina	4	Risco relativo não significativo
Carbamazepina	1,7	21,7
Gabapentina	5,1	26,1
Pregabalina	4,2 <i>Nota: Para NDD e NPH.</i>	11,7
Morfina	2,5 <i>Nota: Para NDD, NPH e dor do membro fantasma.</i>	Risco relativo não significativo
Oxicodona	2,6 <i>Nota: Para NDD, NPH.</i>	Risco relativo não significativo
Tramadol	3,9 <i>Nota: Polineuropatia dolorosa e NPH.</i>	9,0

#### Director

José Aranda da Silva

#### Redacção

Sérgio Vilão (coordenador)

Sónia Pereira

Célia Figueiredo

Graça Gonçalves

#### Comissão Científica

Professora Doutora Ana Paula Martins

Professora Doutora Alda Mariano

Professor Doutor Américo Figueiredo

Professor Doutor António Albino Teixeira

Professor Doutor António Barros Veloso

Professor Doutor Francisco Batel Marques

Professora Doutora Beatriz Lima

Professor Doutor Bruno Sepodes

Professora Doutora Esperança Sevene

Mestre António Faria Vaz

Professor Doutor Carlos Fontes Ribeiro

Professor Doutor Carlos Gouveia Pinto

Professor Doutor Hélder Mota Filipe

Dr. João Oliveira

Professor Doutor Jorge Gonçalves

Professor Doutor José Cabrita

Professor Doutor José Guimarães Morais

Professor Doutor Fernando Leal da Costa

Dr. Luís Caldeira

Professora Doutora Maria Eugénia Pereira

Professor Doutor Manuel Caneira

Professora Doutora Mara Guerreiro

Professora Doutora Margarida Caramona

Professor Doutor Miguel Gouveia

Professor Doutor Miguel Oliveira e Silva

Professor Doutor Patrício Soares da Silva

Professora Doutora Paula Fresco

Professor Doutor Rui Sarmento e Castro

Dr. Sam Patel

Professor Doutor José Sousa Lobo

Professora Doutora Tânia Sítio

Professora Doutora Teresa Schwalbach

Professor Doutor Vasco de Jesus Maria

#### Secretariado

Ana Narciso

#### Revisão

Fernando Ramalho

#### Director Comercial

Manuel Guedes da Silva

#### Administração, Direcção, Redacção, Secretariado, Publicidade, Propriedade e Assinaturas

Formifarma, Lda. - Rua Luiz Marques, Lote 8

Alto dos Gaios 2765-448 Estoril

Tel. 21 465 90 87 Fax 21 465 90 90

e-mail: revista@farmacoterapia@formifarma.pt

#### Produção Gráfica

Boa Disposição

#### Propriedade

Formifarma, Lda.

#### Impressão e Acabamento

Loures Gráfica

#### Tiragem

5 000 exemplares

#### Periodicidade

Trimestral

#### Preços

Assinatura anual € 50 (4 números)

Avulso € 12,50

#### Depósito Legal

#### ISSN

1647-354X

**Proibida a reprodução mesmo parcial  
de artigos e ilustrações sem prévia  
autorização da FORMIFARMA.**

**Exceptua-se a citação ou transcrição  
de pequenos excertos desde que se  
faça menção da fonte.**

A *Revista Portuguesa de Farmacoterapia* aceita para publicação artigos de investigação fundamental, investigação clínica, farmacologia, farmacoterapia, farmacoepidemiologia, farmacoeconomia, farmacocinética e biodisponibilidade, bem como artigos de revisão, artigos de opinião e outros que possam contribuir para o desenvolvimento dos conhecimentos científicos nestas áreas.

As normas para elaboração, preparação e envio de artigos, bem como indicações sobre o seu tratamento editorial, são publicadas anualmente na *Revista Portuguesa de Farmacoterapia* e serão enviadas aos autores a pedido. Recomenda-se a consulta cuidadosa das «Normas para apresentação de artigos da *Revista Portuguesa de Farmacoterapia*» publicadas no número zero da *Revista Portuguesa de Farmacoterapia*.

#### A revista publica artigos nas seguintes secções:

##### Editorial

Da iniciativa do Director.

##### Artigos Originais

Artigos de investigação. Não deverão ultrapassar as 12 000 palavras, em texto dactilografado a dois espaços, sendo admitidas até dez ilustrações (quadros, figuras ou fotografias).

##### Artigos Breves

Textos de pequena dimensão (estudos ou relatos). Não deverão ultrapassar as 5000 palavras, em texto dactilografado a dois espaços, sendo admitidas até quatro ilustrações (quadros, figuras ou fotografias).

##### Artigos de Revisão

Estudos de revisão bibliográfica e trabalhos de síntese ou actualização. Os estudos de revisão não deverão ultrapassar as 12 000 palavras, em texto dactilografado a dois espaços, sendo admitidas até dez ilustrações (quadros, figuras ou fotografias) por artigo.

##### Formação

Relatos de projectos ou experiências considerados importantes no campo da educação pré- e pós-graduada. Não deverão ultrapassar as 6000 palavras, em texto dactilografado a dois espaços, sendo admitidas até seis ilustrações (quadros, figuras ou fotografias) por artigo.

##### Opinião e Debate

Textos de opinião livre susceptíveis de fomentar a reflexão e a discussão sobre temas de interesse para a farmacoterapia. Não deverão ultrapassar as 4000 palavras em texto dactilografado a dois espaços.

##### Documentos

Declarações, recomendações ou outros docu-

mentos de âmbito nacional ou internacional que sejam relevantes para a farmacoterapia.

##### Cartas ao Director

Comentários a artigos publicados previamente na revista. Não deverão ultrapassar as 1000 palavras, em texto dactilografado a dois espaços, sendo admitidas apenas uma ilustração (quadro, figura ou fotografia).

##### Outras secções

A *Revista Portuguesa de Farmacoterapia* poderá publicar outras secções da iniciativa dos editores. Algumas das secções actualmente em publicação incluem:

**A - Destaques:** Secção que tem como objectivo a divulgação de trabalhos e temas de revisão através da publicação de conjuntos de artigos referentes a um mesmo tema.

**B - Políticas de Saúde e do Medicamento:** Nesta secção comentam-se as iniciativas políticas e legislativas no âmbito da revista.

**C - Leituras Recomendadas:** O objectivo da secção é proporcionar uma leitura comentada de artigos, livros ou outros textos procedentes de outras publicações científicas. O artigo ou publicação escolhida deve ser actual e relevante em termos farmacoterapêuticos. Não deverá ultrapassar as 1300 palavras em texto dactilografado a dois espaços.

Os artigos propostos não podem ter sido objecto de qualquer outro tipo de publicação nem ter sido simultaneamente propostos para publicação noutras revistas ou jornais. As opiniões expendidas são da inteira responsabilidade dos autores. Os artigos publicados ficarão de inteira propriedade da *Revista Portuguesa de Farmacoterapia* e não poderão ser reproduzidos, na totalidade ou em parte, sem prévia autorização do seu Director.

A *Revista Portuguesa de Farmacoterapia* subscreve os requisitos constantes das «normas de Vancouver», cuja última revisão está traduzida para português e publicada na revista (Comissão Internacional de Editores de Revistas Médicas. Normas para apresentação de artigos propostos para publicação em revistas médicas. *Rev Port Farmacoter* 2009;1:53-57). Recomenda-se também aos autores a sua leitura atenta.

As opiniões expressas na *Revista Portuguesa de Farmacoterapia* não exprimem necessariamente a opinião da revista ou da Formifarma, Lda.- Consultoria na área da Saúde e do Medicamento.

# Normas de Apresentação de Artigos à Revista Portuguesa de Farmacoterapia

## CONSELHO EDITORIAL DA REVISTA PORTUGUESA DE FARMACOTERAPIA

A *Revista Portuguesa de Farmacoterapia* é propriedade da Formifarma, Lda. – Consultoria da Área da Saúde e do Medicamento.

A *Revista Portuguesa de Farmacoterapia* aceita para publicação artigos originais, nas áreas de investigação farmacológica, fármaco-epidemiológica, farmacoterapêutica, fármaco-económica, ensaios clínicos e farmacocinéticos, bem como artigos de revisão, artigos de opinião e outros que possam contribuir para o desenvolvimento dos conhecimentos científicos nestas áreas. São também aceites destaques temáticos, notas bibliográficas e cartas ao Director. Todos os artigos deverão ser redigidos em português, podendo ser aceites textos em inglês.

Os artigos propostos não podem ter sido objecto de qualquer outro tipo de publicação, nem ter sido simultaneamente propostos para publicação noutras revistas ou jornais. As opiniões expressas são da inteira responsabilidade dos autores. Os artigos publicados ficarão propriedade da *Revista Portuguesa de Farmacoterapia* e não poderão ser reproduzidos, no todo ou em parte, sem prévia autorização do seu Director.

A *Revista Portuguesa de Farmacoterapia* subscreve os requisitos constantes das normas de Vancouver, cuja última revisão publicada se encontra no sítio Internet do International Committee of Medical Journal Editors (ICJME) (<http://www.icmje.org/>)<sup>1</sup>. Recomenda-se aos autores a sua leitura atenta. Estas normas são publicadas anualmente na *Revista Portuguesa de Farmacoterapia*, considerando-se em vigor a última versão publicada.

Este documento pode ser copiado ou reimpresso sem autorização.

### Política Editorial Autoria

Todos aqueles que são nomeados como autores têm que cumprir os três requisitos recomendados pelo ICJME para definição de autoria e todos os que cumpram estes requisitos devem ser nomeados como autores; estes requisitos são válidos para todas as publicações que distinguem os autores dos artigos de outros contribuidores:

1. Contribuir substancialmente para a concepção e delimitação, recolha de dados ou análise e interpretação dos dados;
2. Participar na redacção ou revisão crítica do artigo no que respeita a conteúdo intelectual importante;
3. Rever a versão final do manuscrito e aprovar a sua publicação.

Outras pessoas que possam ter contribuído para o trabalho, mas não preencham os critérios de autoria, devem ser mencionadas nos agradecimentos. Não se incluem aqui pessoas ou entidades que tenham contribuído exclusivamente com o financiamento do trabalho.

### Conflito de interesses

Considera-se que existe um conflito de interesses quando um autor (ou a sua instituição), o revisor ou o editor tem relações pessoais ou financeiras que podem influenciar as suas acções. Este tipo de relações nem sempre representa conflito de interesses, no entanto, o potencial para conflito de interesses pode existir independentemente do autor acreditar ou não que esta relação afecta o seu julgamento científico. De modo a manter a transparência no processo de publicação, todos os envolvidos na publicação de artigos (autores, revisores e editores) são convidados a declarar potenciais conflitos de interesses.

### Organização Científica dos Artigos

Os artigos submetidos para publicação na *Revista Portuguesa de Farmacoterapia* deverão ser preparados de acordo com os Requisitos uniformes para manuscritos submetidos a revistas médicas, redigidos pela ICMJE e os documentos incluídos na rede Enhancing the Quality and Transparency of Health Research – EQUATOR (<http://www.equator-network.org/>)<sup>2</sup>.

A revista publica artigos da iniciativa dos autores e dos editores. Os artigos da iniciativa dos autores podem ser: estudos originais, artigos breves, artigos de revisão, artigos de opinião e debate e as cartas aos editores. Os editoriais, documentos, destaque, artigos das secções Formação, Política da Saúde e do Medicamento e Leitura Recomendada são da iniciativa dos editores, embora possam ser aceites submissões da iniciativa dos autores. Qualquer artigo da iniciativa dos autores e os artigos solicitados pelos editores são sujeitos a um processo de revisão por pares. Nesta secção apresentam-se os elementos que são comuns a todas as tipologias de artigo e uma descrição dessas diferentes tipologias.

### Elementos Comuns a Todas as Tipologias de Artigo

Todos os artigos apresentados à *Revista Portuguesa de Farmacoterapia* deverão ter um título, a descrição dos Autores, um corpo de texto e referências bibliográficas. Na maioria das tipologias será necessário um resumo. No caso de existirem pessoas que tenham feito contributos importantes para o artigo mas que não cumpram os critérios de autoria poderá ser incluída uma secção denominada Agradecimentos que será colocada a seguir às referências bibliográficas. Em determinadas tipologias de artigos poderão ser incluídas ilustrações no corpo de texto.

O artigo terá que ter um título e um resumo em português e em inglês. Os resumos deverão ser seguidos por palavras-chave (no máximo seis).

As Referências Bibliográficas devem seguir o formato indicado nas normas internacionais (estilo de Vancouver)<sup>3</sup>.

## Editorial

Da iniciativa do Conselho Editorial ou do Director da *Revista Portuguesa de Farmacoterapia*. Não deverão ultrapassar 1200 palavras nem mais do que 15 referências. Serão admitidas até duas ilustrações (quadros ou figuras).

## Artigos de Investigação Originais

- **Conteúdo:** Consistem em artigos de investigação no âmbito das áreas de investigação farmacológica, fármaco-epidemiológica, farmacoterapêutica, fármaco-económica, ensaios clínicos e farmacocinéticos. Deverão seguir as normas internacionalmente aceites para este tipo de artigos. Os autores são encorajados a seguir as normas STROBE<sup>4</sup> para estudos observacionais, CONSORT<sup>5</sup> para ensaios clínicos, as normas STARD<sup>6</sup> para estudos de acuidade diagnóstica, as normas COREQ<sup>7</sup> para estudos qualitativos, as normas SQUIRE<sup>8</sup> para estudos de avaliação de qualidade.

- **Dimensão:** Não deverão ultrapassar as 12 000 palavras, sendo admitido o número máximo de dez ilustrações (quadros ou figuras).

- **Estrutura:** Deve incluir um título, um resumo e no máximo seis palavras-chave. O corpo do artigo deve ser subdividido em: Introdução, Métodos, Resultados, Discussão. Poderão ser incluídos Agradecimentos. O artigo deve incluir Referências Bibliográficas.

- **Corpo do artigo:** A Introdução deverá ser sintética. Deve apresentar claramente o problema em questão, resumir o estado actual do conhecimento sobre o tema e referir os motivos que levaram à execução do estudo. Os objectivos e/ou hipóteses formuladas devem ser indicados no final da introdução. Os Métodos deverão referir a configuração, local e tempo de duração de estudo, a população estudada, os métodos de amostragem, as unidades de observação e as variáveis medidas, os métodos de recolha de dados, bem como critérios, instrumentos, técnicas e aparelhos utilizados. Deve ser indicada a metodologia estatística. Os Resultados deverão ser apresentados de forma clara usando texto e ilustrações (figuras ou quadros). A Discussão deverá salientar aspectos novos ou importantes do estudo e apresentar apenas as conclusões justificadas pelos resultados. Deverão ser feitas comparações com estudos idênticos realizados por outros autores e ser comentadas as limitações ou os vieses importantes do estudo. Podem ser sugeridas novas hipóteses de trabalho. Não devem ser feitas afirmações não baseadas no estudo efectuado nem alusões a trabalhos incompletos ou não publicados. As conclusões do estudo devem ser apresentadas nos últimos parágrafos da discussão.

- **Resumo:** O Resumo deve expor os objectivos do trabalho, a metodologia básica, os resultados e conclusões principais e realçar aspectos novos e importantes do estudo ou das observações. É obrigatoriamente estruturado, incluindo os seguintes subtítulos: Objectivos, Tipo de Estudo, Local, População, Métodos, Resultados e Conclusões. Encorajamos os investigadores a registar prospectivamente os ensaios clínicos num registo público de ensaios. Os ensaios clínicos deverão ter o número de registo no final do resumo.

## Artigo Breve

- **Conteúdo:** Consistem em textos de pequena dimensão, como por exemplo, estudos originais curtos ou de divulgação de resultados preliminares, apontamentos sobre casos clínicos, pequenos estudos de séries.

- **Dimensão:** Não deverão ultrapassar as 5000 palavras, sendo admitido o número máximo de quatro ilustrações (quadros ou figuras) por artigo.

- **Estrutura:** Os artigos devem incluir um Título, um Resumo e Palavras-chave (no máximo seis). Não existe estrutura obrigatória do corpo de texto. Poderão ser incluídos Agradecimentos. O artigo deve incluir Referências Bibliográficas.

- **Resumo:** Não existe estrutura obrigatória.

## Artigos de Revisão

- **Conteúdo:** Consistem em estudos de revisão bibliográfica, trabalhos de síntese ou actualização clínica que possam constituir instrumentos auxiliares de actualização e de aperfeiçoamento da prática clínica. Os autores são encorajados a seguir as normas PRISMA (previamente chamada QUOROM) para revisões sistemáticas<sup>9</sup> e MOOSE para meta-análises de estudos observacionais<sup>10</sup>. Os autores de artigos de revisão baseada na evidência podem considerar úteis as recomendações publicadas na revista *American Family Physician*<sup>11</sup>.

- **Dimensão:** Os estudos de revisão não deverão ultrapassar as 12 000 palavras, sendo admitido o número máximo de dez ilustrações (quadros ou figuras) por artigo.

- **Estrutura:** Os artigos devem incluir um Título, um Resumo e Palavras-chave (no máximo seis). O corpo de texto é subdividido em: Introdução, Métodos, Resultados, Conclusões. Poderão ser incluídos Agradecimentos. O artigo deve incluir Referências Bibliográficas.

- **Corpo do artigo:** A Introdução deverá ser sintética. Deve apresentar claramente o problema em questão, referir os motivos que levaram à execução do estudo e discutir a sua oportunidade. A pergunta e o objectivo específico da revisão deverão aparecer claramente formulados no final da introdução. Os Métodos deverão descrever a metodologia usada para efectuar o processo de revisão. Devem, nomeadamente, ser indicados o tópico em revisão, definições várias (por exemplo, critérios de diagnóstico), processo utilizado para a pesquisa bibliográfica (período a que diz respeito a revisão, bases de dados electrónicas ou documentais consultadas, descritores utilizados para a pesquisa, pesquisa manual de bibliografias, contacto com peritos na área para identificação de artigos relevantes) e processos e critérios de selecção dos artigos. Os Resultados devem ser apresentados de forma estruturada e sistematizada e com recurso a subtítulos, se necessário. Devem incluir os resultados da pesquisa e elementos de argumentação crítica (avaliação de qualidade dos dados, síntese de dados, perspectivas em confronto, identificação de problemas não resolvidos). As Conclusões devem fornecer um resumo crítico dos dados relevantes, enfatizar os aspectos práticos, equacionar os problemas que subsistem e propor perspectivas futuras.

- **Resumo:** O Resumo deve expor os objectivos do trabalho, a metodologia básica, os resultados e conclusões principais e realçar aspectos novos e importantes da revisão. É obrigatoriamente estruturado, incluindo os seguintes subtítulos: Objectivos, Fontes de Dados, Métodos de Revisão, Resultados e Con-

clusões. No resumo dos resultados pretende-se a indicação do número e características dos estudos incluídos e excluídos. Podem ser incluídos os achados qualitativos e quantitativos mais relevantes.

## Formação

- **Conteúdo:** Consistem em relatos de projectos ou experiências considerados importantes no campo da educação pré e pós-graduada no contexto dos cuidados de saúde primários.
- **Dimensão:** Não deverão ultrapassar as 6000 palavras, sendo admitido o número máximo de seis ilustrações (quadros ou figuras) por artigo.
- **Estrutura:** Os artigos devem incluir um Título, um Resumo e duas a seis Palavras-chave. Não existe estrutura obrigatória do corpo de texto. Poderão ser incluídos Agradecimentos. O artigo deve incluir Referências Bibliográficas.
- **Resumo:** Não existe estrutura obrigatória.

## Opinião e Debate

- **Conteúdo:** Consistem em textos de opinião livre susceptíveis de fomentar a reflexão e a discussão sobre temas de interesse para a medicina geral e familiar.
- **Dimensão:** Não deverão ultrapassar as 4000 palavras, sendo admitido o número máximo de seis ilustrações (quadros ou figuras) por artigo.
- **Estrutura:** Os artigos devem incluir um Título, um Resumo e Palavras-chave (no máximo seis). Não existe estrutura obrigatória do corpo de texto. Poderão ser incluídos Agradecimentos. O artigo deve incluir Referências Bibliográficas.
- **Resumo:** Não existe estrutura obrigatória.

## Documentos

- **Conteúdo:** Consistem em declarações, recomendações ou outros documentos de âmbito nacional ou internacional que sejam considerados relevantes.
- Podem ser publicados na íntegra ou sob a forma de resumo comentado pelo corpo editorial.

## Cartas ao Director

- **Conteúdo:** Consistem em comentários a artigos publicados previamente na revista ou notas breves sobre experiências relevantes na prática diária. As cartas referentes a artigos só serão aceites até três meses após a publicação do artigo original.
- **Dimensão:** Não deverão ultrapassar as 1000 palavras, sendo admitida uma ilustração (quadro ou figura) e até cinco referências bibliográficas.
- **Estrutura:** Não existe estrutura obrigatória. O artigo pode incluir Referências Bibliográficas.
- **Resumo:** Não há resumo.

## Destaque

- **Conteúdo:** Secção que tem como objectivo a divulgação de trabalhos e temas de revisão através da publicação de conjuntos de artigos referentes a um mesmo tema.
- **Dimensão:** Não deverá ultrapassar as 1500 palavras.

- **Estrutura:** Não existe estrutura obrigatória. O artigo pode incluir Referências Bibliográficas.
- **Resumo:** Não há resumo.

## Política da Saúde e do Medicamento

- **Conteúdo:** Nesta secção comentam-se as iniciativas políticas e legislativas no âmbito dos temas abrangidos pela revista.
- **Dimensão:** Não deverá ultrapassar as 1500 palavras.
- **Estrutura:** Não existe estrutura obrigatória. O artigo pode incluir Referências Bibliográficas.
- **Resumo:** Não há resumo.

## Leituras Recomendadas

- **Conteúdo:** O objectivo da secção é proporcionar o resumo de artigos, destacar alguns livros ou outros textos procedentes de outras publicações científicas. O artigo ou publicação escolhida deve ser actual (editado nos últimos três meses).
- **Dimensão:** Não deverá ultrapassar as 1300 palavras.
- **Estrutura:** Os textos devem incluir um Título apelativo em estilo jornalístico, a(s) Citação(ões) do(s) artigo(s) que deram origem ao texto, o resumo do estudo (que manterá a estrutura do artigo original), o Comentário e as Referências Bibliográficas.

## Organização Formal dos Artigos

Formatação dos ficheiros electrónicos submetidos:  
Os artigos devem ser dactilografados em qualquer processador de texto e gravados num dos seguintes formatos: Microsoft Word, RTF ou Open Office. As páginas devem ser numeradas.

### Primeira Página

Deverá incluir apenas:

1. O título do artigo, que deverá ser conciso.
2. O nome do autor ou autores (devem usar-se apenas dois ou três nomes por autor).
3. O grau, título ou títulos profissionais e/ou académicos do autor ou autores.
4. O serviço, departamento ou instituição onde trabalha(m).

### Segunda Página

Deverá incluir apenas:

1. O nome, telefone/fax, endereço de correio electrónico e endereço postal do autor responsável pela correspondência com a revista acerca do manuscrito.
2. O nome, endereço de correio electrónico e endereço postal do autor a quem deve ser dirigida a correspondência sobre o artigo após a sua publicação na revista.

### Terceira Página

Deverá incluir apenas:

1. Título do artigo.
2. Um resumo que não deve ultrapassar as 300 palavras. O resumo deve respeitar as normas indicadas para o tipo de artigo em questão e tornar possível a compreensão do artigo sem que haja necessidade de o ler.

3. Seis palavras-chave no máximo ou curtas frases.
4. Indicação da tipologia do artigo (a que secção da revista se destina).

### Páginas Seguintes

As páginas seguintes incluirão o texto do artigo, devendo cada uma das secções em que este se subdivide começar no início de uma página.

### Primeira Página a Seguir ao Texto

Deverá conter o início do capítulo Referências Bibliográficas.

### Primeira Página a Seguir a Referências Bibliográficas

Deverá incluir o capítulo Agradecimentos, quando este exista.

### Páginas seguintes

Deverão incluir as ilustrações. Estas devem ser enviadas cada uma em sua folha com indicação do respectivo número (algarismo árabe ou numeração romana) e legenda. Gráficos, diagramas, gravuras e fotografias (figuras) deverão ser apresentados com qualidade que permita a sua reprodução directa. Não devem ser utilizados gráficos tridimensionais. As figuras em formato digital devem ser enviadas como ficheiros separados, e não dentro do documento de texto. São aceites os formatos JPEG, TIF e EPS, preferencialmente com uma resolução de 300 pontos por polegada (dpi) ou superior. As figuras em suporte de papel ou filme (diapositivos) deverão ter boa qualidade e ser devidamente identificadas com etiqueta autocolante no verso ou na margem.

### Normas de Estilo

O uso de abreviaturas e símbolos, bem como as unidades de medida, devem estar de acordo com as normas internacionalmente aceites<sup>1</sup>.

1. As maiúsculas devem usar-se apenas nas seguintes situações:
  - a) no título e nas principais secções do trabalho;
  - b) no início do subtítulo (caso exista);
  - c) na primeira palavra de todos os períodos;
  - d) nas palavras principais de capítulos, subcapítulos, secções e subsecções;
  - e) nas palavras dos títulos das figuras e quadros;
  - f) em nomes de escalas e instrumentos de medida;
  - g) em substantivos determinados por numeral ou letra;
  - h) em nomes de cadeiras ou disciplinas académicas.
2. Usar sempre o nome farmacológico. Pode, se justificado, incluir-se o nome comercial em parênteses, após a primeira referência ao fármaco no texto.
3. Escrever por extenso algarismos menores que 11. As excepções são: quando se fazem comparações com números iguais ou superiores a 11, se utilizam unidades de medida, para representar funções matemáticas, quantidades fraccionais, percentagens e razões. Nunca iniciar uma frase com um algarismo.
4. Usar sempre algarismos para designar tempo, data, idade, amostra e população, tamanho, resultados, dosagens, percentagens, graus de temperatura, medidas métricas e pontos numa escala.

5. Por regra, não usar abreviaturas fora de parênteses. As abreviaturas utilizadas pelos sistemas de medidas (por exemplo, kg) são a excepção.
6. Os acrónimos só devem ser utilizados se fazem parte da linguagem corrente (por exemplo, OMS) ou para designar uma sigla ou uma expressão técnica que vai ser utilizada repetidamente (por exemplo, DPOC). Neste caso, o seu uso deve ser apresentado entre parênteses, depois da expressão original, na primeira vez que é utilizado no texto.
7. Devem-se evitar estrangeirismos, sempre que possível.
8. Não usar sublinhados.
9. Usar negrito apenas em títulos.
10. Usar itálico apenas nas seguintes situações: referências bibliográficas, palavras estrangeiras e nomes técnicos das classificações científicas.
11. Os símbolos estatísticos (por exemplo, t, r, M, DP, p) devem ser escritos em itálico, com excepção dos símbolos em grego.
12. A indicação da casa decimal deve fazer-se através de uma vírgula e não de um ponto final.
13. No texto, os números decimais devem ser apresentados apenas com duas casas e com arredondamento, a não ser em casos excepcionais em que tal se justifique.
14. Os operadores aritméticos e lógicos, tais como +, -, =, <, e >, levam espaço antes e depois.

### Referências Bibliográficas

As Referências Bibliográficas devem ser assinaladas no texto com algarismos árabes em elevado, pela ordem de primeira citação e incluídas neste capítulo, utilizando exactamente a mesma ordem de citação no texto. Os nomes das revistas devem ser abreviados de acordo com o estilo usado no Index Medicus. O numeral da referência deverá ser colocado após a pontuação (ponto, vírgula, etc.). Se após uma frase houver lugar à citação de mais do que uma referência estas deverão ser separadas por vírgulas, excepto se forem sequenciais; nessa circunstância serão separadas por hífen. As referências a documentação legal deverão ser concisas mas, ao mesmo tempo, completas, incluindo informação sobre o tipo de diploma e seu número e data, o local onde foi publicado e as páginas.

### Submissão de Artigos à Avaliação Editorial

Os documentos devem ser enviados por correio electrónico para: [revistafarmacoterapia@formifarma.pt](mailto:revistafarmacoterapia@formifarma.pt). Se os ficheiros forem demasiado extensos para serem enviados por correio electrónico deverão ser enviados em suporte físico digital (CD-ROM ou outros) para: Director da *Revista Portuguesa de Farmacoterapia*, Rua Luiz Marques Lote 8, Alto dos Gaios, 2765-448 Estoril.

O original do artigo, incluindo ilustrações, deverá ser gravado em suporte electrónico (CD-ROM) ou em ficheiro(s) anexo(s) à mensagem de correio electrónico nos formatos Microsoft Word, RTF ou Open Office (texto, tabelas e diagramas) e JPEG, TIF ou EPS (ilustrações).

O formulário constante do Anexo 1 deverá ser preenchido por cada um dos autores. Além da cópia em formato electrónico, o original deste documento deverá ser sempre enviado por correio postal. O formulário constante do Anexo 2 deverá ser preenchido pelo autor correspondente. Uma declaração de autorização deverá ser assinada por cada pessoa menciona-

da nos agradecimentos (Anexo 3). Tratando-se de um estudo original, a declaração de conduta ética (Anexo 4) deverá ser preenchida pelo autor correspondente. Deverão ser enviadas cópias de quaisquer autorizações para reproduzir material já publicado, para utilizar figuras ou relatar informação pessoal sensível de pessoas identificáveis, bem como a lista de verificação anexa devidamente preenchida (Anexo 5).

## Tratamento Editorial

Será considerada como data de recebimento do artigo o dia de recebimento da versão electrónica ou o dia de chegada por correio postal, caso seja anterior.

Após análise da tipologia do artigo, os textos são submetidos a um processo de validação administrativa. Os artigos que não obedeçam à organização científica e à organização formal expostas nestas normas não serão apresentadas ao Conselho Editorial. O processo de devolução será automático. Os textos que estejam de acordo com as normas serão distribuídos a um editor responsável. Esse editor fará uma apreciação sumária e apresentará o artigo em reunião do Conselho Editorial. Artigos que não estejam relacionados com o objecto da revista serão recusados.

Os artigos que estejam de acordo com as normas e que se enquadrem na missão da revista entrarão num processo de revisão por pares. Aos revisores, será pedida a apreciação crítica de artigos submetidos para publicação. Essa avaliação incluirá as seguintes áreas: actualidade, fiabilidade científica, importância clínica e interesse para publicação do texto. De forma a garantir a isenção e imparcialidade na avaliação, os artigos serão enviados aos revisores sem a identificação dos respectivos autores e cada artigo será apreciado por dois ou mais revisores. Caso exista divergência de apreciação entre revisores, os editores poderão convidar um terceiro revisor. A decisão final sobre a publicação será tomada pelos editores com base nos pareceres dos revisores. As diferentes apreciações dos revisores serão sintetizadas pelo editor responsável e comunicadas aos autores. Os autores não terão conhecimento da identidade ou afiliação dos revisores ou do editor responsável. A decisão de publicação pode ser no sentido da recusa, da publicação sem alterações ou da publicação após modificações. Neste último grupo, os artigos, após a realização das modificações propostas, serão reapreciados pelos revisores originais do artigo. Desta reapreciação resultará uma apreciação final por parte do editor responsável e a decisão de recusa ou de publicação sem alterações. Os autores de artigos aprovados para publicação serão informados da data provável de publicação.

## Referências bibliográficas

1. International Committee of Medical Journal Editors [página na Internet]. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: writing and editing for biomedical publication [acedido em 2009/06/01]. Disponível em: <http://www.ICMJE.org>.
2. The EQUATOR Network. Enhancing the Quality and Transparency of Health Research [página na Internet]. Oxford: Minervation Ltd; [acedido em 2009/06/01]. Disponível em: <http://www.equator-network.org/>.
3. Patrias, K. Citing medicine: the NLM style guide for authors, editors, and publishers [Internet]. 2nd ed. Wendling, DL, technical editor. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2007 [atualizado em 17/01/2009; acedido 2009/06/01]. Disponível em: <http://www.nlm.nih.gov/citingmedicine>.

4. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP; STROBE Initiative. The Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol*. 2008 Abr;61(4):344-9.
5. Moher D, Schulz KF, Altman DG, the CONSORT Group. The CONSORT Statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. *Ann Intern Med*. 2001 Abr 17;134(8):657-62.
6. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, et al; the STARD Group. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD Initiative. *Clin Chem*. 2003 Jan;49(1):1-6.
7. Tong A, Sainsbury P, Craig J. Consolidated criteria for reporting qualitative research (COREQ): a 32-item checklist for interviews and focus groups. *Int J Qual Health Care*. 2007 Dez;19(6):349-57.
8. Davidoff F, Batalden P, Stevens D, Ogrinc G, Mooney S; Standards for Quality Improvement Reporting Excellence Development Group. Publication guidelines for quality improvement studies in health care: Evolution of the SQUIRE Project. *J Gen Intern Med*. 2008 Dez;23(12):2125-30.
9. Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. *Lancet*. 1999 Nov 27;354(9193):1896-900.
10. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. *JAMA*. 2000 Abr 19;283(15):2008-12.
11. Siwek J, Gourelay ML, Slawson DC, Shaughnessy AF. How to write an evidence-based clinical review article. *Am Fam Physician*. 2002 Jan 15;65(2):251-8.