

Uso dos Anticonvulsivantes no Perioperatório e o seu Impacto na Dor Crónica Pós-Operatória

José Daniel Nunes da Silva Casas

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(mestrado integrado)

Orientador: Manuel Vico Ávalos

Maio de 2020

Agradecimentos

Ao professor doutor Manuel Vico Ávalos por toda a sua ajuda, disponibilidade e por ter aceite orientar-me neste projeto tão importante.

À faculdade de Ciências da Saúde e à Covilhã onde estudei e vivi ao longo destes 6 anos.

À Scuola di Scienze mediche e farmaceutiche di Genova e à Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, em especial, ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre, que me ensinaram tanto durante os meses de Erasmus e intercâmbio que lá estive.

À minha família que, de uma forma ou de outra, me ajudaram a realizar este sonho. Em particular à minha mãe, por todo o seu sacrifício e por toda a inspiração que me deu nesta jornada.

Resumo

Provavelmente mais nenhum sintoma causa tanto medo e repugnância como dor crónica. Aliado a esse medo associa-se o desconhecimento atual dos mecanismos exatos por trás da dor crónica e o que causa atrasos no desenvolvimento de um tratamento farmacológico eficaz. A evidencia científica atual é incapaz de chegar a um consenso no que toca ao tratamento destes pacientes. Por agora, põe-se a hipótese que a dor crónica é devido a uma sensibilização do sistema nervoso central. Ainda mais, sabe-se que a lesão cirúrgica leva a hipersensibilidade pós-operatória que precede esta sensibilização. Assim, pela sua característica iatrogénica, torna-se vital atuar sobre esta fonte potencial de dor crónica.

Nos dias de hoje, os opióides são administrados no momento de ressuscitação de trauma, preoperatoriamente, durante anestesia geral e regional como um componente da própria anestesia e para iniciar a analgesia pós-operatória. Para além dos seus efeitos adversos, tolerância e possível hiperalgesia, ainda poderão causar depressão respiratória e comorbilidades, aumentando o risco para a segurança do paciente. Estes riscos abrem caminho para novas abordagens acerca da analgesia multimodal e sua inovação.

Os anticonvulsivantes como a pregabalina e a gabapentina atuam por dessensibilização do sistema nervoso. Como tal, seria racional que o uso desta classe farmacológica ajudasse na prevenção e tratamento da dor crónica. Muitos autores aceitam como hipótese que os anticonvulsivantes poderão ser usados como analgesia preventiva uma vez que protege contra a sensibilização do SNC que causa rearranjos neuronais permanentes e, conseqüentemente, dor crónica. Nesta monografia, tentamos investigar a evidencia científica atual acerca do impacto do uso de anticonvulsivantes no perioperatório no controlo da dor crónica no período pós-operatório.

Palavras-chave

Anticonvulsivantes;dor crónica;pós-operatório;ácido valpróico;etossuximida;carbamazepina;fenitoína;fenobarbital;lamotrigina;oxcarbazepina;topiramato;pregabalina;gabapentina

Abstract

Perhaps no other symptom induces such fear and loathing as chronic pain. Allied to that fear is the current misunderstanding of the exact mechanisms involving chronic pain and, therefore, the development of a treatment is impaired. Currently, scientific evidence is unable to reach a consensus on how to treat these patients. For now, the latest hypothesis regarding the topic is that chronic pain is due a sensibilization of the central nervous system. Moreover, it's known that surgical injury leads to postoperative pain hypersensitivity preceded by central nervous sensitization. Being iatrogenic, it's vital to act on this potentially avoidable source of chronic pain.

These days, opioids are currently administered at the time of trauma resuscitation, preoperatively, during general and regional anaesthesia as a component of the anaesthetic itself, and to initiate postoperative analgesia. Besides opioid-related side effects, tolerance and possible hyperalgesia, they cause respiratory depression, increase patient comorbidities and influence other drugs therapy, increasing the risk to patient safety. These risks make way to new approaches of multimodal analgesia and its innovation.

Anticonvulsants such as pregabalin and gabapentin act by desensibilization of the nervous system. As such, it would be rational that the use of this pharmacologic group would aid in the prevention and treatment of chronic pain. Many authors hypothesise that antiepileptics have proprieties that can be used as pre-emptive analgesia as it will protect against sensibilization of the CNS that causes permanent neuronal rearrangement and, therefore, chronic pain. In this monography, we aim to investigate the current scientific evidence on the impact of anticonvulsants perioperative use on chronic pain management in the post-operative period.

Keywords

Anticonvulsants;chronicpain;post-operaive;valproic acid;ethosuximide;carbamazepine;phenytoin;phenobarbital;lamotrigine;oxcarbazepine ;topiramate;pregabalin;gabapentin

Índice

Capítulo 1 – Introdução	1
Contextualização do Problema	1
Fisiologia da Dor Aguda	3
Bases Neuroanatômicas da dor	4
Classificação dos Recetores Nociceptivos	4
Bases Neuroanatômicas Centrais da Dor	7
Bases Neuroanatômicas da Modulação da Dor	9
Fisiopatologia da Dor Crónica	12
Alterações Associadas à Dor Crónica	15
Fármacos Utilizados para Controlo da Dor	17
Anticonvulsivantes	20
Anticonvulsivantes de 1 ^a geração	22
Anticonvulsivantes de 2 ^a geração	24
Anticonvulsivantes de 3 ^a geração	27
Capítulo 2 – Objetivos	28
Capítulo 3 – Metodologia	29
Capítulo 4 – Resultados e Discussão	30
Ácido Valpróico	30
Etossuximida	31
Carbamazepina	32
Lamotrigina	33
Topiramato	34
Pregabalina	35
Gabapentina	38
Capítulo 5 – Considerações Finais e Conclusões	41
Capítulo 6 – Referências Bibliográficas	44

Lista de Figuras

Fig. 1 – Sistema de transmissão para mensagens nociceptivas. Os estímulos nocivos, por meio do processo de transdução, ativam as terminações sensoriais periféricas do nociceptor aferente primário. Em seguida, a mensagem é transmitida pelo nervo periférico até a medula espinal, onde faz sinapse com células originadas na principal via ascendente da dor, o trato espinotalâmico. A mensagem é retransmitida no tálamo para o giro do cíngulo anterior (C), bem como para os córtices insular frontal (F) e somatossensorial (SS) (1).

Fig. 2 – Modulação da dor. Tratos ascendentes a vermelho e descendentes a verde; áreas rotuladas “i-iv” no pequeno diagrama correspondem com os detalhes rotulados no diagrama maior (2).

Fig. 3 – Transição da dor aguda para dor crônica. (3)

Fig. 4 – Alguns mecanismos intracelulares responsáveis pela hiperexcitabilidade pós-sináptica responsável pela potenciação da sinapse aquando estimulação repetitiva ou de alta frequência (4)

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Escala Analgésica da OMS: Degraus do Tratamento da Dor Nociceptiva e Mista (2009)

Tabela 2 – Alguns mecanismos de atuação dos fármacos anticonvulsivantes

Lista de Acrónimos

AAS	Ácido Acetilsalicílico
AMPA	Alfa-amino-3-hidroxi-metil-5-4-isoxazolpropiónico
AINES	Anti-inflamatórios Não Esteróides
ASIC	Acid-sensing ion channels
COX	Ciclooxigenase
CPOP	Chronic Post_Operative Pain (Dor Crónica Pós-Operatória)
FDA	Food and Drug Administration (Estados Unidos da América)
GABA	Ácido gama-aminobutírico
GABA T	Transaminase de Ácido gama-aminobutírico
GAT1	Transportador 1 de GABA dependente de sódio e cloreto
GRP	Gabinete de Relações Públicas
Kv1.1	Potassium voltage-gated channel subfamily A member 1
NMDA	N-Metil D-Aspartato
PAG	PeriAqueductal Gray matter (substância cinzenta periaqueductal)
PK	Pyruvate kinase enzyme (enzima piruvato cinase)
PTPS	<i>Postthoracotomy Pain Syndrome</i> (Síndrome dolorosa pós toracotomia)
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i> (Ensaio Clínico Randomizado)
RMN	Ressonância Magnética
RVM	Rostral Ventromedial Medulla (Bulbo Rostral Ventromedial)
SN	Sistema Nervoso
SNC	Sistema Nervoso Central
SNP	Sistema Nervoso Periférico
SV2A	Glicoproteína 2A
TREK	TWIK-related K ⁺ channel
TRP	Transient Receptor Potential (channel)
TRPA	Transient Receptor Potential subfamily A (channel)
TRPV	Transient Receptor Potential vanilloid variant (channel)
UBI	Universidade da Beira Interior
VATS	Video Assisted Thoracic Surgery (Cirurgia Torácica Vídeo-Assistida)

Capítulo 1

Introdução

Para se compreender o possível impacto dos anticonvulsivantes na dor crónica pós-operatória, apresentamos uma breve contextualização do problema, fisiologia da dor aguda, fisiopatologia da dor crónica, os diferentes fármacos utilizados no controlo da dor e, em mais pormenor, os anticonvulsivantes.

Contextualização do Problema

A **dor crónica/persistente pós-operatória (CPOP)** é um potencial *outcome* devastador de um procedimento cirúrgico que, de outra forma, seria considerado como bem-sucedido. É um resultado pouco reconhecido na prática médica com os pacientes a terem que suportar dores muito depois de terem curado o insulto primário. Dessa dor, 2-10% é de intensidade severa (5). Com o aumento do número de procedimentos cirúrgicos anualmente, a CPOP assumiu dimensões epidémicas (6).

A dor crónica leva a um aumento de despesas médicas, diretamente por utilização adicional de recursos e indiretamente por perda de produtividade e abstenção do trabalho. Para além disso, existe um grande impacto nos próprios indivíduos e suas famílias, afetando o seu funcionamento físico, estado psicológico e, globalmente, a sua qualidade de vida (7).

A CPOP é comum, difícil de tratar e é, muitas vezes, permanente. Por esta razão, esforços para prevenir o desenvolvimento de CPOP é vital (8).

Recentemente, *Werner and Kongsgaard* (9) propuseram novos critérios para estabelecer o **diagnóstico de CPOP** que são:

1. A dor deve-se ter desenvolvido ou aumentado de intensidade **após um procedimento cirúrgico**;
2. A dor deverá ter uma **duração de, no mínimo, 3-6 meses** com importante afetação da qualidade de vida;
3. A dor deverá ser uma extensão da dor aguda pós-cirúrgica ou surgir após um período assintomático;
4. A dor deve ser localizada ao campo cirúrgico ou projetada para o território enervado de um nervo situado no território cirúrgico ou dermatomo referido;
5. **Outras causas de dor devem ser excluídas**;

Dependendo do tipo de cirurgia, **a incidência de CPOP varia desde 5 a 85%**. De forma prática e conservadora, assumindo que 10% dos indivíduos submetidos a cirurgia desenvolvem CPOP (7), o número de indivíduos afetados no mundo são de 23 milhões anualmente. Esta incidência de CPOP ao longo dos últimos anos não tem diminuído (10). Compartmentando, as cirurgias com maiores taxas de incidência de CPOP são as amputações (50-85%), toracotomias (5-65%), cirurgia cardíaca (30-55%) e cirurgia da mama (20-50%) (11).

Mais de 51 milhões de americanos submetem-se a cirurgias anualmente e à maioria são prescritos opioides para o controlo da dor (12). Os opioides apresentam um perfil de efeitos adversos característicos da classe como: potencial de dependência física, tonturas, sedação, náuseas, vômitos e sudação. Sendo estes riscos, por si sós, capazes de impedir uma qualidade de vida plena surge a necessidade de novas abordagens no controlo da dor crónica.

A dor crónica – CPOP incluída – estabelecida é, geralmente, difícil de tratar. Daí o aparecimento de sugestões relativas à necessidade de prevenir o seu aparecimento (13). **Atualmente existe muito pouca informação no que toca a terapia preventiva farmacológica da CPOP.** De facto, muitos dos novos estudos têm demonstrado o que não resulta em oposição do que resulta (10). Tem sido sugerido que a escolha de agentes deva incluir aqueles que previnam a sensibilização nervosa (5) – exemplo de gabapentinóides e antagonistas dos recetores NMDA – e não apenas o tratamento de dor somática – ex.: opióides.

Fisiologia da Dor Aguda

A IASP (*International Association for the Study of Pain*) define a **dor como uma experiência sensorial e emocional desagradável, associada a um dano tecidual real ou potencial**. A dor, na sua fase aferente, divide-se na transdução, condução, transmissão, perceção e modulação.

Dor é provavelmente a queixa sintomática mais comum em medicina. O conhecimento da sua fisiologia é crítica para a interpretar nos seus pacientes.(14)(15). Nociceção e dor são termos distintos: **nociceção** refere-se à deteção do estímulo doloroso pelos recetores nociceptores, seguido de transdução e transmissão da informação sensorial nervosa desde a periferia para o cérebro. Por outro lado, **dor** refere-se ao produto do processamento da nociceção pelos centros cerebrais superiores: implica a experiência tanto emocional como sensorialmente desagradável gerado pela sinalização nervosa. Relatos de dor não são, portanto, meros *outputs* diretos de nociceção. Envolvem interação de inúmeros *inputs* como atenção, espectro afetivo, variáveis autonómicas, variáveis imunológicas, entre outros que poderão ser considerados mais precisamente da perspetiva de uma “neuromatrix”(15).

A dor aguda é de início súbita, normalmente de fácil localização. Relaciona-se temporalmente com a sua causa e desaparece com a resolução da mesma. Diferencia-se dor em traumática, isquémica e infecciosa.

Bases Neuroanatômicas da Dor

Classificação dos Recetores Nociceptivos

Quando estímulos de natureza térmica, mecânica ou química atingem uma intensidade considerada nociva, estes são considerados com lesão e detetados pelos nociceptores. Os **nociceptores** são uma subpopulação de fibras nervosas periféricas encontradas na pele, articulações, vísceras, ossos e músculos. O tecido danificado liberta e produz múltiplos fatores que, por sua vez, ativam essas terminações nervosas. Estes fatores estimulam, assim, canais de transdução de sinal semelhantes a canais de potássio voltagem-dependente induzindo um potencial de ação nas fibras nervosas nociceptivas (14). Esses recetores dividem-se em térmicos, mecânicos e químicos:

Os **recetores térmicos** são uma subdivisão da família de recetores TRP que são compostos por várias subfamílias ligando-específicas. A variante vanilóide (TRPV) é encontrado entre estes nociceptores e é responsável pela transdução de estímulos térmicos. O TRPV1 é expresso em fibras tipo C sensíveis ao calor e o TRPV2 em fibras A δ . Estes recetores são estimulados entre 40-43°C e 52°C em condições fisiológicas, respetivamente. Apesar destes *thresholds* elevados, a temperatura necessária para a estimulação dos canais TRPV1 e TRPV2 podem ser diminuídas em condições de inflamação (16). Os dois membros restantes da subfamília, TRPV3 e TRPV4, ativam-se a 33-39°C e 27-34°C, respetivamente. No seu coletivo, a família de recetores TRPV é capaz de detetar uma grande variedade de energia térmica desde condições fisiológicas a estímulos novos potencialmente lesantes. Para além de detetarem estímulos térmicos nocivos, os canais TRPV também detetam uma variedade de moléculas químicas como prostaglandinas, bradicininas, capsaicina, anandamida, olvanila, resiniferatoxina e protões – ilustrando a sua sensibilidade polimodal. TRPV1 e TRPV2 apesar de serem, por definição, canais de catiões não-seletivos, as suas ativações permitem o influxo preferencial de cálcio que induz a despolarização do neurónio. TRPV1 e TRPV2 são encontrados tanto pelo SNC como SNP, assim como no baço e pulmão (16). TRPV3 e TRPV4 são expressos como TRPV1 e TRPV2 mas também se encontram presentes na pele e muitos órgãos viscerais (16).

Existe muito menos informação no que toca **recetores mecânicos ou mecanorreceptores** quando comparado com os recetores térmicos. Muito do

que se sabe foi através do estudo destes recetores criados em cultura. Apesar destes estudos terem identificado vários canais de iões mecano-dependentes, a corrente produzida por estes canais são tanto nociceptivos como anti-nociceptivo (17). Mecanorreceptores inibitórios como TREK e Kv1.1 poderão ter um papel importante em manter o *threshold* de estímulos nocivos mecânicos suficientemente elevados para evitar a sobreativação de outros mecanorreceptores (ideia análoga ao papel de TRPV3 e TRPV4 responsáveis por detetar energias térmicas menores que TRPV1 e TRPV2). Uma outra hipótese colocada é que a força do estímulo nocivo mecânico quebra as frágeis terminações nervosas e libertam conteúdo intracelular como ATP e neuropeptídeos que levam a inflamação, despolarização neural e sensação de dor (17).

A **nociceção química** inclui a captação, por parte de recetores, de químicos nocivos, irritantes e lesantes. A deteção é mediada por canais TRPA e TRPV (como mencionado anteriormente, estes recetores termais TRPV também são capazes de detetar múltiplos químicos nocivos). Comparado com os canais TRPV1 os canais TRPA1 são mais sensíveis a estímulos químicos. Detetam uma grande variedade de isotiocianatocianetos oleosos e pungentes, como óleos de mostarda, cinamaldeído e formaldeído como também medeiam a sensação de picada e choro induzidas pelo cortar de cebolas ou exposição a gases lacrimogénios sintéticos (17–19).

Os canais ASIC são outro exemplo de recetores químicos nocivos. São ativados por prótons que induzem a entrada de cations por este canal. Consequentemente detetam condições de acidóticas de etiologias que variam desde dor muscular pela acumulação de ácido láctico até acidoses mais graves induzidas por lesão tecidual como isquemia, enfarte ou crescimento de tumores. Estes canais são encontrados pelo SNC e SNP (20).

As **fibras nociceptivas**, são responsáveis pela codificação e transporte da informação algica captada pelos nociceptores e dividem-se em quatro subtipos distintos de acordo com as suas características físicas e estímulo transmitido:

- 1) **Fibras A α** – têm a função de propriocepção, sem sensibilidade térmica, mielinizadas, com diâmetro entre 13 a 20 μm , com velocidade de condução de 80 a 120m/s; transportam informação no que toca a posição dos membros, músculos e capsulas articulares (21,22);
- 2) **Fibras A β** – têm a função de mecanorreceptores, sem função térmica, mielinizadas, com diâmetro de 6 a 12 μm , com velocidade de condução na ordem

dos 35 a 90 m/s, transportam informação de toque e pressão desde a pele (21,22);

- 3) **Fibras A δ** – funcionam na nociceção, termicamente sensíveis, mielinizadas, com diâmetro de 1 a 5 μ m, com velocidade de condução de 5 a 40m/s, transportam informação sobre calor, frio ou mecanotermica, alternadamente; existem subpopulações destas fibras sem sensibilidade térmica que, como alternativa, transmitem informação do toque da pele (22–24);
- 4) **Fibras C** – funcionam na nociceção, são termicamente sensíveis, desmielinizadas, com um diâmetro de 0,02 e 1,5 μ m, com velocidades de condução de 0,5 a 2 m/s, transportam informações polimodais no que toca nociceção mecânica, térmica ou química; existem diferentes subpopulações de C-mecanonociceptores, C-mecanotermociceptores (dividido em frio e calor), C-termociceptores e fibras silenciosas que apenas se tornam sensíveis ao calor após sensibilização (22–24).

Resumindo, todas as fibras tipo A são mielinizadas e todas as fibras do tipo C são desmielinizadas. As fibras tipo A têm velocidades de condução superiores e largura de diâmetro axonal maiores que as de tipo C mas **apenas as fibras tipo A δ e C participam na nociceção** (17,19,21,22). As fibras mecanotérmicas de maior diâmetro e mais rápidas A δ são ativadas primeiro quando existe contacto com um estímulo nocivo, providenciando o que é conhecido como “primeira” dor ou dor rápida (17,19,21,22).

As fibras nociceptoras nos tecidos, como da pele, formam redes complexas interconectadas entre si. Os axónios dos neurónios nociceptores aferentes penetram na raiz posterior da medula espinal e terminam no corno posterior da substância cinzenta da medula espinal. Aí, contactam com os neurónios medulares que, por sua vez, transmitem o sinal superiormente. Durante o seu trajeto, são envolvidas pelas células de Schwann que suportam, protegem e mantêm a homeostase das fibras nociceptivas em toda a sua extensão exceto nas suas terminações nervosas.

Importante de referir que não existe a presença de nociceptores no SNC. Daí parte a racionalização desde o qual consideramos possível a realização de uma craniotomia com o paciente desperto sem dor associada (14).

Bases Neuroanatômicas Centrais da Dor

Por **vias ascendentes nociceptivas** compreendem-se, principalmente, o trato espinotalâmico (fig. 1) mas também o trato neoespinotalâmico, o trato paleoespinotalâmico, o trato espinoreticular e o trato espinomesencefálico. Todos estes pertencentes ao sistema ântero-lateral da medula espinhal.

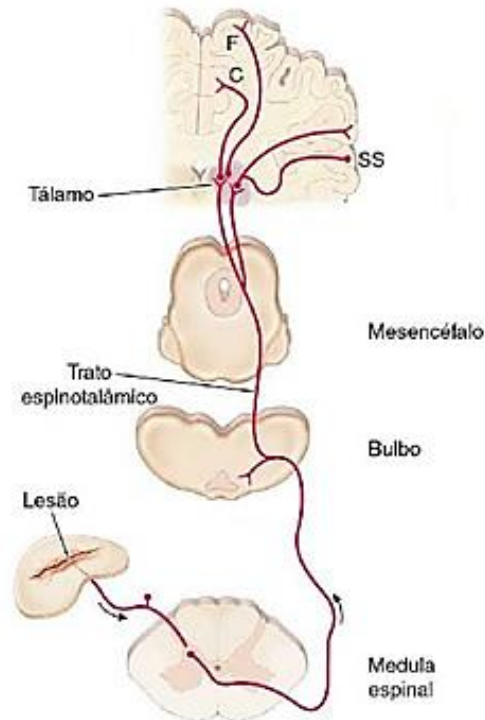


Fig. 1 – Sistema de transmissão para mensagens nociceptivas. Os estímulos nocivos, por meio de processos de transdução, ativam as terminações sensoriais periféricas do nociceptor aferente primário. Em seguida, a mensagem é transmitida pelo nervo periférico até a medula espinhal, onde faz sinapse com células originadas na principal via ascendente da dor, o trato espinotalâmico. A mensagem é retransmitida no tálamo para o giro do cíngulo anterior (C), bem como para os córtices insular, frontal (F) e somatossensorial (SS) (1).

O trato espinotalâmico é um trato sensitivo que transporta informação nociceptiva, de temperatura, de toque e pressão desde a pele até à área somatossensorial do tálamo. É a via responsável pela nossa rápida retirada da mão do fogão aceso. (25). Baseado na origem e projeção da fibra nervosa, alguns autores (26) descreveram 3 formas de aferências do trato espinotalâmico:

1. Trato neoespinotalâmico/espinotalâmico ventral: monossináptico que diretamente se projeta diretamente ao núcleo do complexo lateral do tálamo e que está envolvido na componente sensitivo-discriminatória da dor;

2. Trato paleoespinalâmico/espinalâmico dorsal: multisináptico que projeta para núcleos do complexo posterior medial e intralaminar do tálamo e está envolvido nos aspetos motivacional e afetivo da dor;
3. Trato espinalâmico: monosináptico que se projeta diretamente para o núcleo central medial do tálamo envolvido na componente afetiva da experiência dolorosa.

O trato espinoreticular termina em núcleos da substância reticular bulbar envolvidos na modulação descendente (núcleos reticulares lateral e dorsal) e também em núcleos mediais do tálamo envolvidos no componente afetivo e cognitivo da dor (4).

O trato espinomesencefálico dirige-se especialmente aos núcleos mesencefálicos que participam na modulação descendente e na integração de respostas cardiovasculares, autonómicas e motivacionais desencadeadas pela dor como a substância cinzenta periaquedutal (PAG), o colículo superior ou o núcleo parabraquial (4).

A medula espinhal é a principal **estrutura a nível medular**. Trata-se de parte integrante do SNC na medida em que retransmite sinais elétricos da periferia para o cérebro (e vice-versa) e controla as funções autónomas do corpo como respiração, pressão sanguínea, frequência cardíaca, reflexo de vômito e atos reflexos. O sinal nociceptivo que penetra a substância cinzenta da medula espinhal chega ao nucleus proprius e à substância gelatinosa que constituem os locais da primeira sinapse do trato espinalâmico. Daí, os neurónios originados projetam-se para a substância branca contralateral sensivelmente ao mesmo nível que penetraram na medula e formam o trato espinalâmico(1).

O sinal aferente ascende para as **estruturas supraespinhais** e as suas fibras penetram o tronco cerebral, no bulbo, seguem até à ponte, prolongam-se para o mesencéfalo até chegarem às regiões do tálamo. Daí, existe uma grande divergência do sinal nociceptivo uma vez que a sua distribuição é feita pelo córtex cerebral. Uma das projeções talâmicas tem como destino o córtex somatossensorial. Essa projeção faz a mediação dos aspetos puramente sensitivos da dor, ou seja, da sua localização, intensidade e carácter. Outros neurónios talâmico projetam-se para regiões corticais como o giro do cíngulo e córtex insular (lobo frontal) ligadas a respostas emocionais. Estas vias atuam na dimensão afetiva e emocional desagradável da dor que exerce um forte controlo sobre o comportamento. É também por essa dimensão que a dor é constantemente acompanhada pelo medo (1).

Bases Neuroanatômicas da Modulação da Dor

A dor provocada por lesões de intensidades semelhantes varia de forma notável em diferentes situações e indivíduos. Fatores como a expectativa, a atenção, a sugestão e medicamentos opióides participam neste circuito modulador. Esta modulação chama-se efeito placebo (minimização) ou efeito nocebo (amplificação). É explicada pela existência de circuitos cerebrais que modulam a atividade das suas vias de transmissão (1).

Considera-se que a modulação da dor existe na forma de um circuito descendente com *inputs* que advêm de múltiplas áreas, incluindo o hipotálamo, amígdala e o córtex cingulado anterior rostral que projetam para a substância cinzenta periaquedutal (PAG). Por sua vez, projetam-se da PAG para a medula num circuito modulatório sensível a opióides. Também se verificou a projeção de neurónios do núcleo magno da rafe e do núcleo reticular gigantocelular (ambos incluídos na bulbo rostral ventromedial – RVM) diretamente para a medula para diminuir ou aumentar o tráfico nociceptivo (2). Estudos imagiológicos sugerem então a existência de uma “matriz de dor”, que personaliza a percepção dolorosa para cada indivíduo (2,27). Verificou-se a existência de ativação de áreas cerebrais por estímulos nócicos e uma sobreposição dessas áreas com as áreas ativadas por opióides endógenos/exógenos sugerindo que, em conjunto, estas regiões atuam na modulação da nocicepção e dão origem à experiência da dor (28).

A amígdala desempenha um papel importante na resposta emocional, stress e ansiedade e é considerada um componente crítico da matriz da dor e que a sensibilização de neurónios do núcleo central (CeA), mediado por recetores glutamato metabotrópicos, resulta em modificações neuroplásticas que promovem a incidência de dor crónica (29,30).

O RVM recebe inputs da PAG e é provavelmente o último ponto de retransmissão em comum da descendência inibitória da nocicepção de áreas supraespinhais (2). O RVM projeta-se para a medula espinhal e cria sinapses com terminais aferentes primários, neurónios que transmitem sinais nociceptivos de 2^a e 3^a ordem assim como com interneurónios (31). É composto por células *on*, *off* e neutras que potenciam, inibem e não têm efeito na percepção da dor, respetivamente, evidenciando a sua ação bifásica. Evidências apontam para a presença de recetores opióides assim como CCK2 nas células *on* do RVM (32). Adicionalmente, +60% das células do RVM expressam glutamato descarboxilase mas o papel do GABA permanece uma incógnita.

As vias serotoninérgicas descendentes podem ter um efeito inibitório ou facilitador, dependendo do subtipo de recetor ativado (2). Apesar de terem um

papel importante na inibição da dor, os mecanismos por onde atuam ainda são desconhecidos.

As vias noradrenégicas atuam positivamente na antinociceção através de projeções diretas de zonas corticais para a medula, uma vez que nem a PAG nem o RVM possuem neurónios noradrenégicos (2), ou pela ativação da PAG que estimula recetores α_2 -adrenégicos da medula espinal (33,34). Adicionalmente, a ativação de recetores α_1 -adrenégicos causa a despolarização de interneurónios GABA (35).

Entre outros, estes mecanismos trabalham de maneira integrada na modulação dolorosa. Simplificando (fig. 2), as projeções nociceptivas ascendentes e colaterais da medula têm como alvo o tálamo assim como os núcleos do mesencéfalo, respetivamente, incluindo o núcleo reticular caudal (DRt), o RVM e a PAG. Por sua vez, As projeções rostrais do tálamo penetram áreas corticais assim como a amígdala. A parte capsular lateral da CeA recebe *inputs* nociceptivos desde o tronco cerebral e medula espinal. A parte lateral (LA) e basocelular (BLA) da amígdala recebem *inputs* do córtex e do tálamo. O CeA envia outputs para áreas do córtex e tálamo, onde as perceções cognitivas conscientes são integradas. A modulação descendente é mediada através de projeções para o PAG, que também recebe *inputs* de outros locais, incluindo o hipotálamo, e comunica com o RVM e com outros núcleos medulares. O *locus coeruleus* (LC) noradrenégico recebe inputs desde o PAG, comunica com o RVM e envia projeções inibitórias descendentes noradrenégicas para a medula espinal (2).

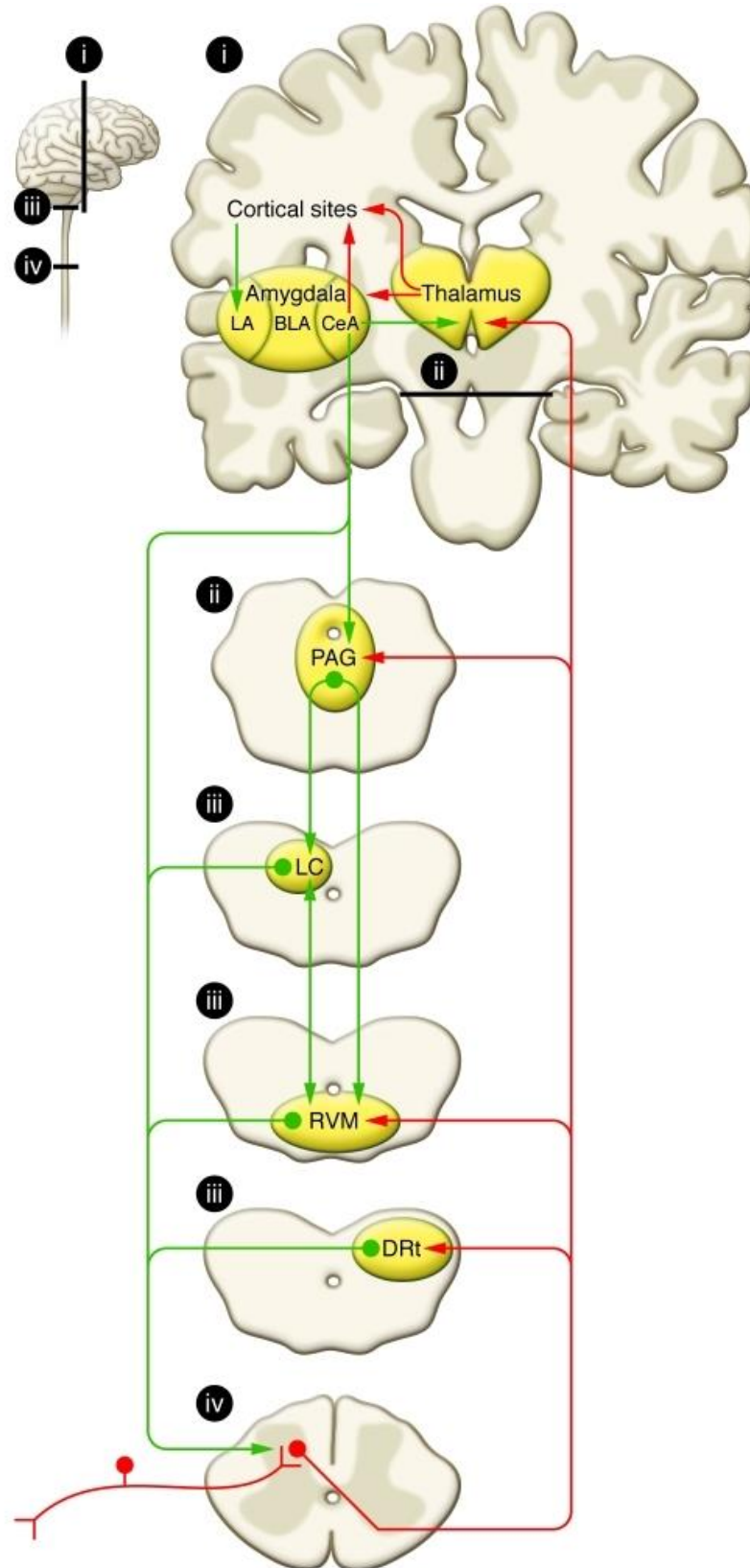


Fig. 2 – Modulação da dor. Tratos ascendentes a vermelho e descendentes a verde; áreas rotuladas “i-iv” no pequeno diagrama correspondem com os detalhes rotulados no diagrama maior (2).

Fisiopatologia da Dor Crónica

O mecanismo que medeia a transição da dor pós cirúrgica adaptativa aguda para dor desadaptativa crónica ainda não são totalmente compreendidos, ainda que a lesão nervosa e o processo inflamatório continuado desempenhem papeis importantes (fig. 3) (36).

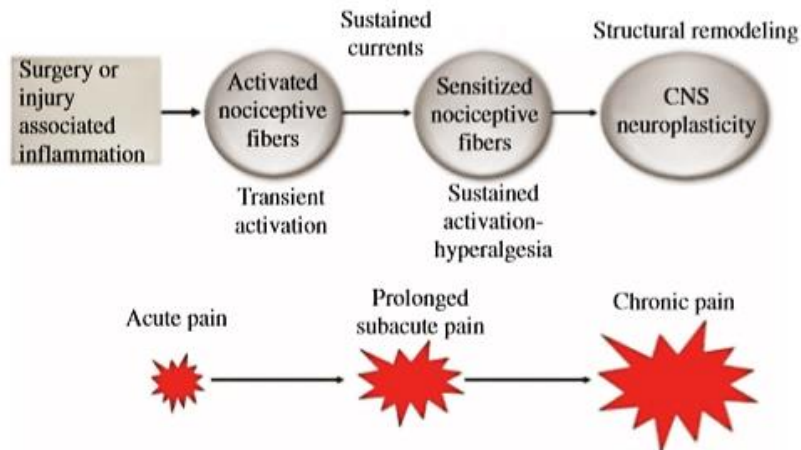


Fig. 3 – Transição da dor aguda para dor crónica. (3)

A amplificação central da dor é uma dor percebida que não pode ser totalmente explicada na base de processos somáticos e neuropáticos. Ocorre devido a alterações fisiológicas na transmissão de dor e nas vias moduladoras descendentes (37). Esta última, por si só, integra-se a fatores cognitivos e emocionais individuais que amplificam toda a magnitude da experiência dolorosa. Esta interação poderá explicar o porquê de pacientes com dor crónica de longo termo desenvolverem ansiedade e depressão, mas também, em vice-versa, o porquê dessas distorções cognitivas e psicológicas serem um fator de risco para a dor crónica e para a amplificação central da dor. Atualmente, chegou-se a um consenso que **a sensibilização central tem um papel fundamental no desenvolvimento da dor crónica.**

Neste momento, torna-se imperativo a distinção entre sensibilização fisiológica e patológica. A sensibilização fisiológica (primária ou secundária) tem finalidades adaptativas como a proteção de zonas lesionadas. A partir do momento em que a sensibilização (neste caso, secundária) se torna permanente, isto é, a partir do momento que o estímulo repetido induz alterações duradouras ou permanentes na capacidade funcional dos neurónios, perde-se esta finalidade fisiológica (4).

A sensibilização primária ocorre quando existe sensibilização dos nociceptores aferentes primários, por exemplo, por ligação de substâncias algogénicas aos recetores nociceptivos ou próprias alterações fenotípicas dos próprios recetores. A sensibilização secundária ocorre a nível central como no corno dorsal da medula espinhal, tálamo e córtex. Neste último caso, na existência de um estímulo nocivo excessivamente permanente ou de alta frequência, ocorrem alterações neuronais que perduram para além do período de estimulação e se tornam praticamente independentes da própria estimulação primária(4).

As alterações dos neurónios pós-sinápticos que levam ao aumento do Ca^{2+} intracelular pós-sináptico são:

- Ativação dos canais NMDA – a libertação da substância P torna os canais NMDA resistentes ao bloqueio por iões magnésio (Mg^{2+}) por intermédio da sua ligação a recetores NK metabotrópicos com consequente diminuição do *threshold* de ativação;
- Abertura de canais VGCC – influxo do cálcio extracelular
- Mobilização de cálcio (Ca^{2+}) armazenado no retículo endoplasmático

Esta hipercalcemia intracelular é passo crucial no estabelecimento de hiperexcitabilidade neuronal associada à sensibilização central.

A **nível medular**, a principal consequência do cálcio intracelular aumentado é a ativação enzimática (como a PKC e a CaMKIII), a síntese de NO e a ativação de genes, entre outros aqui não citados. A **PKC** vai causar inibição do bloqueio dos recetores NMDA ao Mg^{2+} , bloquear canais de potássio (K^+) voltagem-dependentes influenciando a repolarização e a translocação de recetores AMPA armazenados intracelularmente, aumentando o número de recetores na sinapse (4)(28)(128). A **CaMKIII** aumenta a condutância dos AMPA (38) (fig. 4). O aumento da síntese de NO (*nitric oxide*) resulta em inibição dos neurónios GABA_A (39,40) e ativação de genes como *c-fos* (*immediate-early genes*) o qual tem sido muito utilizado como marcador da ativação de neurónios da medula espinhal por estímulos nócicos (4).

A **nível supraespinhal** também estão observados fenómenos de sensibilização (41), nomeadamente alterações da atividade espontânea e das respostas à estimulação periférica (papel pelos recetores NMDA) no tálamo (42,43) e alterações das respostas neuronais e reorganização somatotópica dos campos recetivos somatossensitivos primários corticais (4). A nível central, como acontece na periferia, também poderá ocorrer ativação de sinapses silenciosas em situações de hiperexcitabilidade neuronal (41).

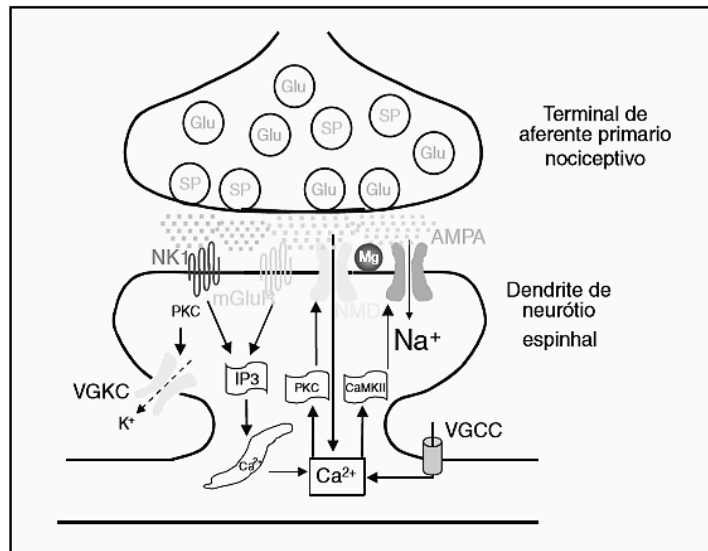


Fig. 4 – Alguns mecanismos intracelulares responsáveis pela hiperexcitabilidade pós-sináptica responsável pela potenciação da sinapse aquando estimulação repetitiva ou de alta frequência (4).

No que toca a dor crónica, é muitas vezes impossível chegar a um diagnóstico conclusivo. A abordagem médica tradicional torna-se geralmente inútil em detrimento de uma avaliação biopsicossocial multidisciplinar para tratamento da dor, menos utilizada. **De entre vários fatores possíveis de causar, perpetuar ou amplificar a dor crónica são:**

- 1) portador de uma doença carateristicamente dolorosa para a qual ainda não existe cura (artrite, cancro, cefaleias crónicas, fibromialgia, neuropatia diabética, etc.)
- 2) perpetuação de fatores secundários desencadeados por uma doença que já apresentou resolução (lesão de nervos sensoriais, atividade aferente simpática, contração muscular reflexa dolorosa – espasmos)
- 3) estados psicológicos agravantes ou mesmo causadores da dor

Outros fatores que também podem indicar a presença de um transtorno emocional contribuindo para a queixa de dor crónica são a ocorrência de dor em locais não relacionados, início da dor numa época de trauma emocional, história de maus-tratos físicos ou de abuso sexual, uso abusivo de drogas no passado ou presente, entre outros. Assim, um princípio norteador da investigação de pacientes com dor cónica é avaliar os fatores emocionais e orgânicos antes de instituir o tratamento(1).

Alterações Associadas à Dor Crónica

A dor crónica é normalmente associada a novos hábitos de vida e envelhecimento da população. É uma importante causa de incapacidade laboral e é comum persistir mesmo sem processos patológicos. Em paralelismo com a dor aguda, a dor crónica perde a importância na manutenção da homeostasia e como mecanismo de alerta (24).

Existem agora estudos que demonstram que pacientes com dor crónica têm alterações em regiões cerebrais relacionadas com a modulação cognitiva e emocional da dor (44). Por meio de dados de RMNs funcionais cerebrais de pacientes em repouso, concluiu-se que existiam alterações da rede neurológica consistentes e características de pacientes portadores de dor crónica (45). Identificou-se uma reorganização negativa – uma tendência dos nódulos do córtex sensoriomotor de serem menos propensos a formar conexões modulares com outras áreas cerebrais. Adicionalmente, relataram uma maior conexão destas regiões com córtex cingulado pregenual anterior – uma região envolvida com o controlo endógeno da dor.

A sensibilização central é também um mecanismo patofisiológico amplamente documentado na cronificação da dor pós cirúrgica (46). No contexto cirúrgico, alguns **fatores de risco para o desenvolvimento de dor pós cirúrgica persistente**, para além de lesão nervosa e inflamação crónica, incluem (47).

- dor pré-operativa;
- idade jovem;
- sexo feminino;
- fatores genéticos;
- vulnerabilidade psicológica (em especial o stress percebido e os sistemas de respostas ao stress)
- tipo e duração da cirurgia;
- intensidade da dor no pós operatório imediato (10).

Acredita-se que a incisão cirúrgica causa hiperalgesia e sensibiliza o SNC. Até metade do total de pacientes submetidos a qualquer tipo de cirurgia ao peito poderão estar em risco, e mais de metade desses casos demonstrarão características de dor neuropática (48).

Quando associadas a polifarmacologia, ao nível da prática clínica, estas alterações irão causar um desequilíbrio químico no SNC e serem contraproducentes na melhoria e/ou resolução da dor crónica a longo prazo. Fisicamente, a dor crónica também causa alterações comportamentais no paciente como medidas antecipatórias de evicção algica – com comprometimento funcional e de autonomia – e como *pushing and crashing* –

conhecido como sobre-atividade nos momentos *pain-free* e atividade demasiado reduzida/nula nos momentos em que a dor se apresenta pior – que leva a um descondicionamento físico e conseqüente aumento o input álgico que, por si só, já se encontra aumentado. Emocionalmente, os pacientes constantemente expostos a dor crónica apresentam algum grau de angústia, ansiedade e depressão. Estes devem ser tratados uma vez que amplificam a sensação álgica.

Fármacos utilizados no controlo da dor

O tratamento ideal para qualquer dor é eliminar a sua causa. Por vezes, o tratamento dos distúrbio não leva ao alívio imediato da dor ou o estímulo doloroso é tão intenso que é essencial obter uma analgesia rápida e eficaz como, por exemplo, num período pós-operatório.

Regimes analgésicos multimodais envolvem o uso de diferentes classes de fármacos analgésicos para providenciar um alívio superior em repouso e em movimento, reduzir o consumo de opióides e reduzir os efeitos adversos induzidos pela analgesia (49). A utilização de regimes analgésicos agudos multimodais perioperatórios (i.e., diferentes classes de fármacos que ajam em diferentes vias neurológicas nociceptivas aferentes e eferentes no contexto perioperatório) tornaram-se *standard* na prática clínica no tratamento de muitas populações cirúrgicas (49).

Existe uma multiplicidade de medicamentos com efeito antiálgico. É recomendada a associação farmacológica de várias classes medicamentosas conforme o grau da dor do paciente. Assim, o tratamento da dor nociceptiva e mista deve respeitar proposta da Organização Mundial da Saúde (OMS) de, que inclui analgésicos, anti-inflamatórios, fármacos adjuvantes e opióides (fracos e fortes) (50).

Tabela 1 –Escala Analgésica da OMS: Degraus do Tratamento da Dor Nociceptiva e Mista

Degrau	Fármacos
1	Analgésicos e anti-inflamatórios + fármacos adjuvantes*
2	Analgésicos e anti-inflamatórios + fármacos adjuvantes* + opióides fracos
3	Analgésicos e anti-inflamatórios + fármacos adjuvantes* + opióides fortes

*fármacos destinados ao tratamento das comorbilidades (antidepressivos ou relaxantes musculares).

A base para a dor neuropática envolve o uso de medicamentos antidepressivos tricíclicos e antiepiléticos na maioria dos casos, sendo os opioides reservados somente a pacientes com dor a eles refratária. Se não houver resposta ao tratamento, devem ser associados antiepiléticos tradicionais (como a gabapentina) e morfina, obedecendo à seguinte sequência (50):

1. Antidepressivos tricíclicos
2. Antidepressivos tricíclicos + antiepiléticos tradicionais
3. Antidepressivos tricíclicos + gabapentina
4. Antidepressivos tricíclicos + gabapentina + morfina

Os **AINES** são o primeiro grupo da escala analgésica preconizada pela OMS. São um grupo de fármacos com a capacidade de controlar a inflamação e analgesia para além de combater a febre. A sua ação baseia-se na inibição específica da enzima COX de forma seletiva COX-1, COX-2 ou não seletiva, isto é, ambas que, por sua vez, inibem prostaglandinas responsáveis pela febre, dor e inflamação. Da classe temos como exemplo o AAS, diclofenac, ibuprofeno, paracetamol e metamizol.

Os **opioides** (diferente de opiáceos), são fármacos psicoativos moduladores da sensação dolorosa que também funcionam como fatores de transcrição. Atuam na alteração da percepção algica, aumentando a tolerância à dor. São um grupo de fármacos produtores de efeitos secundários de sedação, depressão respiratória, obstipação e euforia. Têm como principal antagonista a naloxona.

Os **antagonistas de recetores NMDA** são outra classe de medicamentos anestésicos e analgésicos com efeitos psicotrpicos. O bloqueio competitivo ou não competitivo (mais utilizado) dos recetores NMDA presentes no SN impedem a sua ativação pela glicina e glutamato. Com isto, existe inativação das vias de dor assim como também de outras funções como alerta, memória e aprendizagem. Entre eles, o mais conhecido é o clorofórmio, atualmente substituída pela cetamina pelo seu perfil de segurança.

A classe de fármacos **antidepressivos** enquanto coadjuvantes para o tratamento de dor têm sido largamente utilizados na prática clínica.

Os **canabinóides** (51), isto é, a canábis tem sido utilizada como droga de abuso. As suas consequências são parcialmente compreendidas (ex. dependência, esquizofrenia, patologias das vias aéreas e infertilidade masculina). Na década de 90, foi iniciada a investigação sobre o seu potencial terapêutico. Os canabinóides são substâncias muito lipofílicas, que atravessam facilmente a barreira hematoencefálica, o que explica os principais efeitos adversos: disforia, perturbações da memória, diminuição da capacidade de concentração, desorientação e descoordenação motora 1. Apesar disso, os canabinóides administrados por via endovenosa suprimem a atividade dos neurónios nociceptivos no corno dorsal da medula e no núcleo latero ventral posterior talâmico 1,12. Este mecanismo contribui para o efeito analgésico desta classe principalmente pelos canabinóides sintéticos uma vez apresentarem especificidade pelos recetores CB1.

Em casos refratários a fármacos, o uso de **métodos invasivos** torna-se o quarto e último degrau na linha de manejo da dor. Entre eles incluem-se a injeção de toxina

botulínica, os bloqueios anestésicos, as técnicas de neuromodulação invasiva que utilizam a aplicação de corrente elétrica e o campo magnético por ela gerado em alvos a serem alterados no sistema nervoso e os procedimentos ablativos que incluem os métodos anestésicos que administram agentes neurolíticos em vez de anestésicos e as neurocirurgias que têm como objetivo a criação de lesões no sistema nervoso para controle do desconforto doloroso neuropático (52).

Anticonvulsivantes

O tratamento anticonvulsivante começou com o uso de brometo de potássio em 1857 (53) e até ao ano de 1993 a escolha de anticonvulsivantes estava limitada a 7/8 agentes farmacológicos principais. Nos últimos 26 anos, até 2019, a indústria anticonvulsivante sofreu uma grande aceleração com a aprovação e comercialização de novos fármacos (54).

Os fármacos anticonvulsivantes são usados para tratar epilepsia e também vários outros distúrbios não-epiléticos do SNC, tanto em neurologia como em psiquiatria. Atualmente, fármacos como a gabapentina e pregabalina já são utilizados para o tratamento de dor neuropática. A maioria dos anticonvulsivantes apresenta múltiplos mecanismos de ação tanto na fenda sináptica, neuronalmente e em vias de sinalização intracelular.

Resumidamente, dividindo-os pela sua zona de atuação neuronal e na fenda sináptica (Tabela 2), os anticonvulsivantes podem atuar, seletivamente ou em conjunto, em:

- **neurónios pré-sinápticos** – bloqueio de canais de sódio voltagem-dependente; bloqueio de canais de cálcio de alta voltagem e subunidade $\alpha_2\delta-1$; bloqueio de SV2A;
- **neurónios GABAérgicos** – estimulação de canais de cloro GABA-A; bloqueio de canais GAT1; inibição da GABA T;
- **neurónios pós-sinápticos** – bloqueio de canais de sódio AMPA, bloqueio de canais de cálcio NMDA; bloqueio de canais de cálcio tipo T/baixa voltagem;

Tabela 2 – Alguns mecanismos de atuação dos fármacos anticonvulsivantes.
Bloq. – bloqueio; Estim. – estimulação; Ativ. – ativação; Sist – sistema;

	<i>Neurónio de atuação na fenda sináptica</i>			<i>Outro</i>
	<i>Pré-Sináptico</i>	<i>GABAérgico</i>	<i>Pós-sináptico</i>	
Ácido Valpróico	Inib. canais Na ⁺ voltagem-dependente (medular)	Inib. GABA T	Inib. canais Ca ²⁺ tipo T	Inib. histonas deacetilase
Etossuximida	-	-	Inib. canais Ca ²⁺ tipo T (talamocorticais)	-
Carbamazepina (?)	Inib. canais Na ⁺ voltagem-dependente (núcleo ventral tálamo)	-	-	-
Fenitoína	Inib. canais Na ⁺ voltagem-dependente (cortical)	-	-	-
Fenobarbital	-	Ativ. GABA _A	-	-
Lamotrigina	Bloq. canais Na ⁺ voltagem-dependente +	-	-	-
	Bloq. canais Ca ²⁺ de alta voltagem			
Oxcarbazepina	Antagonista canais Na ⁺ voltagem-dependente	-	-	-
Topiramato (?)	Bloq. canais Na ⁺ voltagem-dependente	Estim. GABA _A	Bloq. recetores AMPA	Inib. anidrase carbónica
Pregabalina	Bloq. canais Ca ²⁺ de alta voltagem (α2δ)	-	-	
Gabapentina	Bloq. canais Ca ²⁺ de alta voltagem (α2δ)	-	-	Ativ. Sist. NA + inib. expressão citoquinas pro-inflam + diminuir ativ. microglial
Vigabatrina	-	Inib. competitivo GABA T	-	-
Clobazam	-	Agonista parcial e seletivo GABA _A	-	-

Anticonvulsivantes de Primeira Geração

O **Ácido Valpróico**, é um anticonvulsivante e estabilizador de humor de primeira geração. Indicações terapêuticas para o seu uso incluem a epilepsia e o distúrbio bipolar. Exerce o seu efeito através de 3 vias: atua ao nível GABAérgico (diminuindo a sua degradação através da inibição da GABA T), bloqueia canais iónicos e é inibidor das histonas deacetilase (55). É quase totalmente metabolizado no fígado. Os efeitos adversos do ácido valpróico são raros com especial realce no seu perigo de hepatotoxicidade severa em crianças com menos de 2 anos e em polimedicados. Na prática clínica é difícil de prever a sua eficácia e segurança individual pela suposta intervenção da variação de genómica individual pelo que a sua concentração sérica deve ser acompanhada (56).

Etossuximida é um medicamento aprovado para a gestão de crises de ausência em pacientes com mais de 3 anos. Atualmente não existe uso *off-label* para a etossuximida mas existe alguma evidência que poderá ter algum efeito analgésico sobretudo na dor neuropática (57). Ao cruzar facilmente a barreira hematoencefálica, exerce as suas propriedades anticonvulsivas pelo bloqueio dos canais de cálcio tipo T talamocorticais. Para o efeito, os seus limiares de ativação são diminuídos o que interrompe a atividade oscilatória do circuito talamocortical. Ao contrário do ácido valpróico, a concentração sérica de etossuximida segue padrões lineares proporcionais à dose administrada, até ao máximo de 1500mg/dia, sendo que a sua dose é ajustada pela resposta clínica do paciente. Tem uma biodisponibilidade de 90% com meia-vida de 30h em adultos e de até 60h em crianças. 80% da sua metabolização é hepática. A probabilidade de efeitos adversos é menor que a maioria dos anticonvulsivantes sendo, numa fase inicial, gastrointestinais e, em fases mais tardias, cefaleias, insónia e letargia (57).

A **carbamazepina** está indicada pela FDA para o tratamento da epilepsia, neuralgia do trigémeo e episódios mistos ou de mania no distúrbio de bipolaridade tipo I (58). É usada *off-label* para o tratamento da esquizofrenia refratária (59), síndrome das pernas inquietas (60), para diminuir a agitação e agressividade em pacientes com Alzheimer (61), fibromialgia e dor neuropática (62). Atualmente, o mecanismo de ação da carbamazepina não é totalmente entendido. Um dos seus efeitos é a inibição de potenciais de ação rápidos no núcleo ventral do tálamo pela sua ligação a canais de sódio voltagem-dependentes. Efeito esse que aumenta proporcionalmente com o aumento do disparo neuronal (58). É metabolizada no fígado para o metabólito ativo carbamazepina-10,11-epoxida. Antes da sua prescrição recomenda-se o *screening* de genótipos *HLA*, teste de gravidez e hemograma pelo seu potencial leucopénico e trombocitopénico. Em

adultos, a dose inicial recomendada de carbamazepina é de 200mg/dia dividido em 2 tomas diárias, incrementando com o tempo até se verificar o nível mínimo eficaz (em geral 800-1200mg/dia para a epilepsia). Os efeitos adversos mais comuns incluem tonturas, náuseas, sonolência e vômito. O seu descontínuo deve ser gradual devido ao seu risco de episódios epiléticos (58).

A **fenitoína** é eficaz no tratamento de convulsões tônico-clônicas generalizadas, convulsões parciais complexas e *status epilepticus* sem prejudicar significativamente a função neurológica. Funciona pelo bloqueio de canais de sódio voltagem-dependentes obstruindo o *feedback* positivo que sustenta o disparo de alta frequência neuronal consequentemente prevenindo a propagação do ponto focal convulsivo. Em doses terapêuticas a fenitoína é totalmente absorvida, com picos de concentração plasmática a 1,5-3h depois, mas necessita de conversão enzimática no seu composto ativo. Sofre boa distribuição sistemática onde se torna firmemente *tissue-bound* com grande afinidade pelo SNC, onde atinge concentrações superiores ao do sangue. É metabolizado no fígado e tem uma semivida de 22h com possível prolongação devido ao seu mecanismo de excreção potencialmente saturável. Apresenta efeitos adversos como erupção cutânea e sedação e a sua toxicidade é dose-dependente. A fenitoína é absolutamente contraindicada em caso de gravidez (63).

Fenobarbital é um barbitúrico de longa ação que atua pela depressão do SNC. Geralmente é utilizado como anticonvulsivante, para tratamento de insônias e para abstinência de álcool ou benzodiazepinas. Atua pela sua ação nos recetores GABA_A que mantém a patência dos canais de cloro (Cl⁻) e mantém o influxo neuronal desses iões, contribuindo para a hiperpolarização neuronal. Tem uma biodisponibilidade elevada (cerca de 90%), é metabolizado no fígado onde induz o citocromo p450 e é excretado maioritariamente pelos rins. Efeitos adversos comuns são incoordenação, balanço comprometido e sonolência. Contraindicações são variadas pela sua grande atuação sistêmica. Vão desde comprometimento respiratório a múltiplas interações com substâncias ou outros medicamentos. Acima dos 40mcg/ml o fenobarbital é considerado como potencialmente letal onde as mortes são devidas a depressão respiratória marcada, hipotensão e coma. Tratamento para intoxicação de fenobarbital é apenas de suporte e o seu desmame é gradual (64).

Anticonvulsivantes de Segunda Geração

Os anticonvulsivantes de segunda geração apresentam melhorias no que toca o perfil de tolerância, propensão a interações medicamentosas e previsibilidade farmacocinética em relação aos anticonvulsivantes de primeira geração. Apesar de tudo não são mais eficazes (65).

Lamotrigina é utilizada para o manejo de convulsões parciais e bipolaridade tipo I e para o tratamento de convulsões tônico-clônicas generalizadas primárias e síndrome de *Lennox-Gastaut* (66). O seu uso *off-label* inclui o tratamento de depressão bipolar, fibromialgia, esquizofrenia e depressão unipolar. O seu mecanismo de ação não é totalmente compreendido. Foi demonstrada a sua ação estabilizadora presináptica neuronal e a sua inibição na libertação de glutamato pela sua ligação seletiva a canais de sódio (Na⁺) (4). Também se teoriza que exista interação da lamotrigina com canais de cálcio voltagem-dependentes. Tem uma meia-vida de 29h. A lamotrigina requer alteração de dose quando dado com outros medicamentos, incluindo anticonvulsivantes como o ácido valpróico e a carbamazepina. A sua descontinuação deve ser feita de forma gradual, assim como o início da sua toma. Doses de manutenção variam de 100-400mg/dia dependendo da patologia. De efeitos adversos destacam-se os dermatológicos com severidades desde erupções cutâneas simples a Síndrome de Stevens-Johnson, geralmente entre as 2 e 8 semanas de tratamento (6). Encontra-se presente no leite materno e, curiosamente, interfere com testes de pesquisa de drogas à urina. Não existe consenso no que toca a sua monitorização de concentração sérica, apenas que cuidados redobrados devam ser tidos quando o seu uso concomitante com outras medicações.

Oxcarbazepina é um derivado da carbamazepina que, com alterações *minor* da sua estrutura, adquiriu diferenças significativas na indução de outras vias metabólicas. A oxcarbazepina é aprovada para o manejo de convulsões parciais em adultos e crianças (4-16 anos) com epilepsia. É também uma opção para o distúrbio bipolar (67). É um antagonista de canais de sódio voltagem-dependentes inibindo o disparo neuronal repetitivo de alta frequência. Também inibe a libertação de glutamato. Tem uma absorção oral de 95% com uma meia-vida de 1-4h, é metabolizado no fígado em licarbazepina (metabólito ativo) com meia vida 8-10h e é excretado pelos rins. Pode aumentar o catabolismo de estrogénio de contraceções orais e aumentar a concentração plásmica de fenitoína através da sua interação com enzimas hepáticas, em altas doses. Doses variam desde 1200-2400mg/dia com aumento e descontinuo graduais. Efeitos

pode levar a efeitos adversos comuns do SNC como tontura, sedação, náusea, vômito, confusão, dor abdominal ou erupção cutânea. De entre os mais perigosos são síndrome de Stevens-Johnson (como na carbamazepina), ideação suicida e hiponatremia – comum a 2-3% dos pacientes nos primeiros 3 meses de tratamento, daí surge a necessidade de monitorização os níveis de sódio plasmáticos.

O **topiramato** é um anticonvulsivante aprovado para o tratamento de epilepsia, em monoterapia ou terapia adjuntiva, outros síndromes convulsivos e enxaquecas. Em psiquiatria é utilizado como estabilizador de humor. Existem muitos usos *off-label* para a lamotrigina incluindo dor neuropática, bulimia nervosa, obesidade com hipertensão, síndrome de stress-pós-traumático, síndrome de *Tourette*, tremor essencial, entre outros (68). Não se conhece precisamente acerca do mecanismo de ação do topiramato. Sabe-se que bloqueia canais de sódio voltagem-dependentes, bloqueia recetores AMPA/Cainato, estimula atividade de recetores GABA (A) e é um inibidor fraco da anidrase carbónica que, ao causar acidose cerebral, causa uma *down-regulation* na atividade dos recetores NMDA protegendo contra convulsões. A toma de topiramato ser iniciada lentamente para evitar a frequência de efeitos adversos dose-dependentes. Comumente são efeitos no SNC, endócrino, respiratório e febre no caso de doses antiepiléticas e parestesias e disgeusia em doses anti-enxaquecas (68). Apesar do topiramato ser considerado uma substância relativamente segura com poucas contraindicações absolutas, acidez metabólica, pedras nos rins, glaucoma de ângulo-fechado e ideação suicida podem ocorrer, ainda que raros. Os níveis de bicarbonato devem ser monitorizados.

A **pregabalina** apresenta um mecanismo de ação semelhante à gabapentina, mas com melhor biodisponibilidade e dose-independente. Atua por ligação a canais de cálcio com consequente modulação do influxo de cálcio neuronal e por influência na neurotransmissão GABAérgica. Confere efeitos antiepiléticos, analgésicos e ansiolíticos. A pregabalina é também aprovada para tratamento da dor neuropática periférica e central em adultos (65). Efeitos adversos incluem sonolência, tonturas, aumento de apetite, aumento de peso e edema periférico.

Gabapentina liga-se à subunidade $\alpha 2\delta$ dos canais de cálcio voltagem-dependentes, reduzindo o influxo de cálcio assim diminuindo a libertação de neurotransmissores excitatórios e a sensibilização espinal (12). Secundariamente a gabapentina também poderá ativar o sistema noradrenérgico descendente de inibição de dor e diminuir a ativação microglial assim como a expressão de citocinas pro-inflamatórias (12). Devido

ao seu sistema de transporte saturável no intestino, a gabapentina tem uma biodisponibilidade variada que diminui com o aumento da quantidade ingerida (54). É eliminada inalterada na urina e tem 5-7h de meia-vida. Não tem nenhuma interação conhecida à exceção de poder interferir com a absorção de medicamentos antiácidos (54). Pode causar sonolência, tonturas, ataxia, cansaço e aumento de peso.

Anticonvulsivantes de Terceira Geração

A **vigabatrina** é utilizada como adjuntivante para o manejo de convulsões parciais complexas refratárias e em monoterapia em espasmos infantis. Vigabatrina é um derivado do GABA e atua como inibidor competitivo da GABA T. Doses iniciais começam nos 1000mg com doses terapêuticas recomendadas de 3000mg em adultos e 2000mg em crianças dos 10 aos 16 anos. Efeitos adversos são os típicos de afetação do SNC (ver acima), nistagmo e ganho ponderal. De forma mais severa, incluem-se alterações oftalmológicas como perda visual, constrição do campo visual e disfunção da retina. Daí que vigabatrina deve ser prescrita em conjunto com um programa prospectivo de monitorização oftalmológica(69).

Apesar do **clobazam** ter sintetizado sido em 1966 e aprovado como ansiolítico na Austrália em 1970 e na França em 1974, só em 2005 é que teve a sua aprovação no Canadá para a terapia de convulsões. Estruturalmente o clobazam assemelha-se a uma benzodiazepina típica com alterações nos átomos de nitrogénio. Devido a esta diferença, o clobazam adquire as suas propriedades de agonista parcial e seletivo dos recetores GABA A ($\alpha 1$ - $\beta 2g2$ e $\alpha 2$ - $\beta 3g2$, respetivamente). Estas características tornam-no menos sedativo e com maior efeito ansiolítico e anticonvulsivante que as benzodiazepinas (70)(71). No fígado, o clobazam é metabolizado no seu metabólito ativo, o N-desmetilclobazam, que apresenta um mecanismo de ação semelhante, mas difere na meia-vida de 36-42h para 71-82h, respetivamente. Tem uma biodisponibilidade elevada e é recomendado um início de tratamento gradual com especial atenção à população infantil e geriátrica. Efeitos adversos são típicos de afetação ao SNC (ver acima) associado a cefaleia, náusea, irritabilidade, agressividade, amnésia e visão desfocada (72). Ainda assim, observou-se uma menor incidência e maior tolerabilidade destes efeitos quando comparados com benzodiazepinas. De mais grave ressaltam reações dermatológicas (como a síndrome de Stevens-Johnson), pensamentos suicidas e potencial de abuso. Em todo o caso, não existem nenhuma contraindicações significativas. Cruza a placenta e encontra-se presente no leite materno. Não é necessário controlo laboratorial.

Capítulo 2

Objetivos

Com este trabalho pretendemos investigar sobre qual a evidência científica atual do uso de anticonvulsivantes no peri operatório para controlo da dor persistente no pós-operatório.

Capítulo 3

Metodologia

A realização deste trabalho teve como base a pesquisa de material científico nas plataformas:

- PubMed
- Scielo
- MEDLINE

Para este efeito, foram utilizados os seguintes critérios:

- palavras chave: *anticonvulsants; postoperative pain; analgesia; chronic pain; surgery*
- ano de publicação: desde 2000
- inclusão de artigos indexados: sim
- língua: portuguesa, espanhola ou inglesa

Capítulo 4

Resultados e Discussão

Ácido Valpróico

Não existe, virtualmente, nenhuma evidência científica no que toca o efeito do ácido valpróico na dor crónica pós-operatória em humanos. Ainda assim, um estudo realizado em ratinhos (73) demonstrou uma eficácia deste composto no tratamento de dor crónica neuropática (induzida por CCI/*Chronic Constriction Injury*) por 14 dias para doses estimadas de 300mg/kg. Neste estudo, verificou-se uma melhoria significativa do comportamento antiálgico presente a estímulos mecânicos e térmicos no grupo utilizando ácido valpróico quando comparado ao grupo placebo. Apesar de tudo, os autores consideraram limitações do estudo como falta de verificação do efeito do ácido valpróico em ratinhos saudáveis, entre outros.

Conclusão: Assim, à parte do facto de só termos encontrado um estudo publicado que relacionasse o ácido valpróico à dor crónica, este estudo é em modelos de ratinhos e só avalia o tratamento a curto prazo (14 dias) da dor neuropática crónica. Permite muito poucas inferências e extrapolações sobre o efeito do ácido valpróico perioperatório na dor crónica pós cirúrgica em humanos.

Etossuximida

A Etossuximida, utilizada em doses de 100-300mg/kg, **poderá ser uma alternativa eficaz no tratamento de dor neuropática em modelos de ratinhos**. Não se encontraram estudos em humanos que defendessem esta hipótese. Apenas um ensaio clínico (74) que comparava o efeito de 3 fármacos antiepiléticos (entre eles a etossuximida e a pregabalina) no tratamento de dor neuropática induzida por contração crónica do nervo ciático de ratinhos.

Este estudo ganha preponderância pela sua comparação à pregabalina da qual já se encontra relativamente mais estudos no tratamento da dor pós-operatória crónica em humanos. A pregabalina é um fármaco já aprovado para o tratamento de dor neuropática em humanos e sabemos que a dor crónica tem um importante componente neuropático. Logo, estes resultados positivos observados nestes dois fármacos permite uma extrapolação mais segura do efeito da etossuximida no tratamento da dor crónica em humanos. Apesar disso, só encontrámos um estudo sendo este em modelo de ratinhos apresenta uma grande barreira à extrapolação de dados. Mais estudos são necessários para chegar a uma conclusão definitiva em humanos.

Carbamazepina

Existe um caso publicado (75) sobre dor refratária a tratamento resolvido com controlo satisfatório quando adicionada a carbamazepina. Trata-se de um paciente de 48 anos diagnosticado com mielopatia espondilótica cervical. Foi submetido a um procedimento cirúrgico de descompressão e fusão de C3-5 para controlo algico. Então, 4 meses depois, foi admitido com queixas de exacerbação de dor na região da nuca, ombro e membro superior. O caso clínico demonstrou aos autores que a **carbamazepina pode potenciar o efeito analgésico de opióides na dor neuropática e poderá ter um papel na prevenção de hiperalgesia opioide-induzida em pacientes com dor neuropática crónica**. Ainda assim, o tamanho da amostra é muito reduzido para uma generalização fiável. Mais estudos são necessários para confirmar a hipótese.

A possibilidade do uso da carbamazepina para o tratamento da dor neuropática crónica levou a um estudo de *Wiffen* e colegas (76) sobre a sua eficácia analgésica e efeitos adversos para manejo da dor aguda e crónica (exceto cefaleias). Esta meta-análise de ensaios controlados randomizados até 2011 incluiu 12 estudos que investigavam a dor crónica neuropática. Os autores relatam condicionantes como o tempo de seguimento de 8 semanas ou menos, 5 dos artigos eram de baixa qualidade, 10 envolviam menos de 50 participantes (médias e medianas de 34 e 29) e, no geral, o relatório de *outcomes* foi inconsistente. Ainda assim, **os autores concluíram que a carbamazepina é eficaz na dor neuropática crónica, com ressalva**. Clinicamente, este estudo indica que, por cada 2 pacientes com dor neuropática tratada por carbamazepina, pelo menos 1 terá alívio moderado da dor a curto prazo que não poderia ser igualado com placebo. Consideram ainda que, no total 70% atingem algum nível de alívio algico. Estatisticamente, esta revisão mostra que ainda existe a necessidade de estudos maiores, de mais longa duração e de melhor qualidade para estabelecer a eficácia relativa dos diferentes anticonvulsivantes em síndromes algicas crónicas.

Lamotrigina

Encontrámos 2 estudos pelos mesmo autores acerca do impacto da lamotrigina no controlo da dor pós-operatória.

Assim, num ensaio clínico randomizado (3), estudaram o efeito preventivo na dor pós-operatória da lamotrigina (100mg) e do topiramato (200mg) com a gabapentina (300mg) servindo como grupo de controlo. Os fármacos foram administrados 30min antes da indução anestésica e os *pain-scores* medidos às 1h, 2h, 4h, 6h e 24h. Os autores observaram uma **eficácia relativa notável da lamotrigina em detrimento do topiramato**. Com os pacientes administrados com lamotrigina sendo os mais confortáveis do estudo, este estudo apoia a sua ação preventiva na sensibilização central. Existem diferenças na quantidade de estudos realizados para os diferentes anticonvulsivantes no que toca o seu controlo analgésico pós-operatório. A heterogeneidade de estudos existentes atualmente permite a comparação de fármacos mais abordados nesta vertente com fármacos ainda em fases precoces de estudo daí o papel da gabapentina neste estudo. Os autores deste estudo revelaram limitações como sendo o estudo apenas em doentes sob anestesia espinal (e não geral) e só avaliaram o efeito analgésico de uma toma única dos fármacos anticonvulsivantes (necessário avaliação de dose máxima segura). Para além disso, para a nossa avaliação, seria necessário um seguimento consideravelmente mais longo para podermos retirar mais algumas conclusões para além da comparação com a gabapentina.

Mais tarde, os mesmos autores realizaram um segundo estudo (77) **revalidando os efeitos preventivos da lamotrigina no controlo de dor pós cirúrgica**. Da mesma maneira, o estudo estava contruído num grupo controlo (diclofenac 100mg), grupo placebo (tablet de açúcar 10mg) e grupo teste (lamotrigina 100mg) todos administrados 30min antes de um procedimento cirúrgico com o mesmo follow-up (1h, 2h, 4h, 6h e 24h). As limitações do estudo foram semelhantes ao anterior com a necessidade de mais estudos para reforçar os resultados obtidos.

Topiramato

Neste estudo comparativo já citado cima (3), o **topiramato adquiriu uma importância reduzida no controlo algico pós operatório** quando administrada 100mg, 30min preoperativamente. Dos anticonvulsivantes avaliados, o grupo topiramato foi o que relatou maior desconforto e necessitou de mais analgesia. Este estudo apoia o resultado que o topiramato falta de efeito protetor analgésico quando em comparação com a lamotrigina e o fármaco que apresenta mais estudos nesta temática entre estes 3, a gabapentina.

De resto, pouca literatura encontra-se disponível para o presente tema.

Pregabalina

O uso da pregabalina para gestão da dor pós-operatória é *off-label* e, por isso, não existem *guidelines* disponíveis no que toca as dosagens medicamentosas. Para outras indicações, a dose inicial recomendada é de 150 mg/dia dividida em 2/3 doses, aumentando após uma semana para 300mg/dia sendo a dose máxima recomendada 600mg/dia (78)

A hipótese por trás da utilização da pregabalina como fármaco protetor da dor crónica pós cirúrgica é o seu poder de reduzir a excitabilidade dos neurónios do corno posterior da medula espinal (79) e a sua atual eficácia e recomendação no tratamento da dor neuropática (79).

Existe algum debate na literatura de cirurgia não-cardíaca no que toca aos efeitos preventivos da Pregabalina na dor. Possivelmente porque são utilizadas doses menores ou menor duração do tratamento, especialmente para incisões menos dolorosas ou onde o tratamento antiálgico é iniciado mais tarde no período pós-operatório uma vez que a sensibilização do sistema nervoso já tenha sido iniciada (48). Outra razão para os diferentes resultados verificados em outras cirurgias não-cardíacas são os diferentes graus de lesão tecidual, intensidade da dor e mecanismo subjacente à dor para os diferentes procedimentos (48). É importante uma identificação precoce dos pacientes em risco de desenvolverem dor persistente devido à possibilidade de desenvolvimento de diplopia e sedação após a iniciação do tratamento com pregabalina em pacientes sem dor (48).

Existem resultados conflituosos em meta-análises prévias no que toca o papel da pregabalina na prevenção da dor crónica pós-operatória. Uma primeira meta-análise publicada em 2012 (24) suporta a hipótese que a administração perioperatória de pregabalina é eficaz para na redução da incidência de CPOP. Um ano mais tarde, em 2013, uma revisão sistemática – na qual acrescentava mais dois *clinical trials* – não suportava esta hipótese. Outra análise de 6 *clinical trials* (78), em 2014, concluiu que existiam dados insuficientes para desenhar qualquer conclusão no que toca à eficácia da pregabalina na redução da dor persistente. Ainda assim, os dados limitados de 2 estudos desta publicação sugeriam que a pregabalina poderia ser eficaz para reduzir a dor crónica neuropática.

A última meta-análise realizada (46), de 2017, incluiu mais 7 *clinical trials* até à data de publicação comparativamente à última meta-análise realizada (78) correspondendo a

um aumento do número de *clinical trials* de 54% e um aumento de 70% no número de pacientes. Concluíram que **a informação existente até à data não suportava, com um nível moderado de evidência, a eficácia da pregabalina para uma prevenção sistemática de CPOP**. No caso da CPOP neuropática, há demasiados poucos dados para suportar qualquer recomendação particular. O uso perioperatório de pregabalina reduz o consumo de morfina, a intensidade da dor às 24h e o risco de náuseas e vômitos. A evidência indica que a eficácia da pregabalina é maioritariamente restrita a procedimentos cirúrgicos associado a mecanismos pronociceptivos como operação à coluna, artroplastias e amputações (80). A *American Pain Society* recomenda o uso de pregabalina para procedimentos cirúrgicos associados a grande risco de dor. Ainda assim, esta classe de medicamentos advém associada a efeitos adversos comuns e específicos com interações potenciadoras de efeitos com a analgesia multimodal já imposta. Daí, baseado no risco benefício, os autores consideraram que os gabapentinóides não devem ser administrados sistematicamente para controlo da dor (81) e o seu uso deve ser abandonado para pequenas cirurgias. Uma grande diferença deste estudo de 2017 para as meta-análises prévias que possam explicar a divergência de resultados foi a inclusão de múltiplos ensaios clínicos não-publicados que, por si só, perfaziam a maioria dos dados. Assim, ao contrário dos estudos prévios, foi possível chegar a um tamanho de mostra ótimo – entre número de pacientes e eventos de CPOP – que permitissem aumentar a confiança nos resultados apresentados.

Mais ensaios clínicos randomizados procedentes à presente meta-análise de 2017 defenderam *outcomes* positivos que defendem o uso da pregabalina na CPOP. De entre os 3 estudos aqui referenciados citamos de seguida:

Num ensaio clínico de 2019 de 150 pacientes, revelaram uma **redução da prevalência da dor pós cirúrgica (3 e 6 meses) após cirurgia cardíaca nos grupos com Pregabalina** quando comparado com o grupo placebo. Para isso, foi administrado 150mg de pregabalina preoperativamente e nos 14 dias subsequentes ao procedimento cirúrgicos, 2x ao dia. O uso concomitante de Cetamina não concebeu vantagens adicionais. Secundariamente, também existiu uma diminuição da necessidade de analgésicos no follow-up de 6 meses corroborando essa propriedade de poupador de opióides (48). Um novo achado neste estudo foi a observação um menor tempo de estadia no hospital após cirurgia nos grupos utilizando Pregabalina. Estes resultados ainda não são entendidos na sua totalidade.

No mesmo tema da CPOP, *Metin* e colegas (82) concluíram que a **associação de pregabalina a metilcobalamina é um tratamento seguro e eficaz com efeitos adversos mínimos e boa aderência dos pacientes quando comparado com diclofenac potássico**. O estudo durou 90 dias e as doses de pregabalina utilizadas foram de 300mg/dia durante os primeiros 7 dias e 600mg/dia nos dias restantes e a dose de metilcobalamina foi de 1mg/dia os 90 dias do estudo.

A dor crónica tem várias formas de apresentação, incluindo a Síndrome de Dor Crónica Pós Mastectomia (SDCPM), comum após procedimentos cirúrgicos utilizados no tratamento do cancro da mama. *Raafat* e colegas (83) concluíram que **150mg/dia de pregabalina oral tem um efeito protetor na incidência de SDCPM** quando comparado a placebo com incidência de efeitos adversos semelhantes. A pregabalina foi administrada 2x/dia iniciando na manhã da cirurgia e durante 1 semana. Os *follow-ups* para avaliação da dor foram às 4, 12 e 24 semanas pós-operatórias. A principal limitação do estudo identificada pelos autores foi a necessidade de estender o *follow-up* para, por exemplo, 12 meses.

Gabapentina

Gabapentina é um anticonvulsivante aprovado pela *FDA* para o tratamento de neuralgia pós herpética assim como é muitas vezes escolhido para o tratamento de cefaleias (54). Gabapentina utilizada peri operativamente poderá reduzir a incidência de dor pós-operatória de até 6 meses após cirurgias otorrinolaringológicas, ortopédicas, mastectomias e cirurgias pélvico-abdominais (12). Até ao momento, conclusões no que toca ao efeito da gabapentina na dor crónica pós cirúrgicos são limitadas a estudos de fraca qualidade. Reduzido número de amostra, follow-up pós cirúrgico limitado, “atrído” com os pacientes, diversidade de coortes cirúrgicos e regimes terapêuticos variáveis são algumas das causas.

Para Clarke e colegas (24) existia uma ligeira evidência científica no que toca a prevenção da CPOP pela gabapentina. Na sua meta-análise até agosto de 2012, concluíram que a **administração perioperatória de gabapentina e pregabalina eram eficazes na redução da incidência de CPOP**. Ainda assim, entenderam os seus achados como “iniciais” e que deveriam ser comprovados por *clinical trials* de larga escala e melhor desenhados. Dos 11 *clinical trials* incluídos no critério de seleção, 8 deles eram referentes à gabapentina. Os estudos eram de natureza heterogénea com diferentes doses de administração, duração de tratamento e procedimentos cirúrgicos realizados. Dos 8 estudos referentes à gabapentina, 4 revelaram que a utilização de gabapentina resultava numa menor incidência de dor e/ou necessidade de analgesia no *follow-up* a longo prazo (+2 meses após a cirurgia). Os restantes 4 estudos reportaram não existir nenhum efeito da gabapentina na dor e/ou necessidade de suplementação analgésica 2 ou mais meses após a cirurgia. Desses 4 estudos negativos, 2 estudos revelaram que, apesar de não existir diferença na incidência de CPOP, existia uma diminuição da sensação de queimação aos 3 e 6 meses. Principais limitações dos estudos foram o número de amostra reduzido e falta de confiança nos *outcomes* secundários relacionados com a incidência e severidade de CPOP. Os autores consideram que esta meta-análise tem um viés de publicações que poderá ter exagerado os benefícios da gabapentina e pregabalina e que, por isso, não pode ser considerada como definitiva. Adicionalmente, este estudo, não incluiu *clinical trials* não-publicados. Farmacodinamicamente devido à grande variação paciente-dependente da biodisponibilidade da gabapentina, também não pode ser confirmada uma dose terapêutica sem análises de plasma – não identificada em nenhum artigo analisado.

A partir de agosto de 2012, dos 6 estudos avaliados por nós, nenhum concluiu a favor da utilização da gabapentina como favorável à prevenção de dor crónica pós-operatória. Interessantemente, um deles (84) revelou um *outcome* positivo no que toca a perceção de qualidade de vida no grupo gabapentina.

Num ensaio clínico de 2017 (12), verificou-se que, comparado com o uso de placebo lorazepam 0,5mg peri operatoricamente, **o uso de 1200mg gabapentina peri operativamente seguido de 600mg a cada 8 horas durante 72 horas após a cirurgia não afeta o tempo de resolução de dor pós-operatória**, mas aumentou a taxa de cessação opioide, ainda que modestamente. Até ao conhecimento dos autores até à data, este foi o primeiro estudo com follow-up alargado de 2 anos que incidiu sobre um misto de coortes cirúrgicas: toracotomia, prótese total do joelho, prótese total da anca, mastectomia, lumpectomia, VATS, cirurgia da mão, cirurgia do túnel do carpo, artroscopia do joelho, artroscopia e artroplastia do ombro. A gabapentina foi estudada enquanto medicamento adjuntivo no controlo da dor. Assim, uma limitação importante do estudo foi a aplicação de diferentes regimes multimodais de controlo algico entre os pacientes do estudo e, daí, a possível discrepância de controlos de dor não poderem ser totalmente comparáveis.

Da mesma maneira, em setembro de 2016, *Kristian* e colegas verificaram que a **gabapentina não influenciava a dor ou o estado psicológico dos pacientes 3 a 4 anos após terem sido submetidos a artroplastia total do joelho**. As doses de pregabalina foram iniciadas perioperatoricamente (2h antes do procedimento) e durante 6 dias do pós-operatório. Este estudo (85) incluiu no seu total 300 pacientes divididos pelo grupo de “dose elevada” de gabapentina(1300mg/dia), “dose diminuída” de gabapentina (900mg/dia) e placebo. Desses 300, 215 responderam ao convite de *follow-up*.

O uso de 600mg de **gabapentina preoperativamente também não revelou nenhuma alteração estatisticamente viável no desenvolvimento de dor crónica após tratamento cirúrgico do síndrome do túnel carpal em mulheres**. Os scores intensidade da dor foram realizados aos 30min, 1h, 2h, 2 semanas, 3 meses e 6 meses após o procedimento nos 40 pacientes estudados. Apesar de tudo, a dose utilizada de gabapentina poderá ter sido insuficiente para reduzir a sensibilização central e o desenvolvimento de dor crónica pós-operatória, tornando-se um fator limitante do estudo apresentado pelos autores(86).

Após reparação de hérnia inguinal, a **gabapentina também não se revelou eficaz na diminuição da incidência de dor crônica, ainda assim, melhorou a percepção de cada doente sobre a sua saúde física.** Neste estudo (84), a administração de gabapentina foi realizada da seguinte maneira: 300mg preoperatoriamente seguido de 3 tomas diárias de 6 doses a 40 pacientes (total de 81). No *follow-up* (1, 6, 12 e 24 meses) houve perdas progressivas de pacientes, com o último a contar com 11 pacientes no grupo gabapentina (total de 21). Os autores admitem essa variável como sendo a principal limitação do estudo. Dose e duração de tratamento reduzido são outros fatores que consideram poder ter impacto no *outcome* final do estudo.

Noutro estudo com resultados negativos (87) realizado em 2013 os autores **não encontraram evidência para a superioridade da gabapentina sobre placebo para a prevenção da dor pós-toracotomia persistente** (após cirurgia para tratamento de malignidades pulmonares). Neste estudo, a gabapentina foi administrada 1200mg preoperatoriamente e durante os 5 dias consecutivos em doses crescentes (600mg/1ºdia, 900mg/2ºdia e 1200mg/dia do dia 3-5). Ao *follow-up* de 6 meses chegaram 67 pacientes dos 104 iniciais. Limitações como duração, frequência e dose da gabapentina para além da falta de questionários para follow-up foram identificadas pelos autores do ensaio clínico.

Capítulo 5

Considerações Finais e Conclusões

A dor crónica é um importante fator de morbidade que pode afetar grandemente a qualidade de vida dos pacientes. Adicionalmente, os opioides utilizados na dor crónica contam com perfis de efeitos adversos característicos da classe como o seu potencial de provocar dependência. Para além disso, o mecanismo patofisiológico da dor crónica não é totalmente compreendido. Pensa-se que o dano persistente causa uma hipersensibilização central e, conseqüentemente, uma sensação de dor persistente que vai além da resolução do insulto primário.

Fora síndromes de dor de doenças crónicas, as cirurgias são grande causa de dor crónica. Pela sua característica geralmente eletiva, torna-se imperativo adotar medidas que diminuam o sofrimento causado por estes procedimentos no pós-operatório. Abordagens terapêuticas menos invasivas por meio de tratamento farmacológico, como o uso de anticonvulsivantes, tornaram-se opções hipoteticamente viáveis no tratamento da dor crónica pelo seu perfil de dessensibilizador central.

Com resultados desencorajadores temos o **topiramato**. O único artigo encontrado pela nossa pesquisa revelou-o menos eficaz em humanos que a gabapentina e a lamotrigina. Para os anticonvulsivantes incluídos, os que não encontramos nenhuma referencia importante no que toca o impacto na CPOP foram a **fenitoína**, o **fenobarbital**, a **oxcarbazepina**, a **vigabatrina** e o **clobazam**. Dos restantes, 2 fármacos não apresentaram estudos em humanos, estando em fases muito precoces de investigação. Um deles foi o **ácido valpróico** com 1 estudo sobre tratamento de dor neuropática crónica já instaurada em modelos de ratinhos, por sua vez com resultados positivos. O outro fármaco era a **etossuximida** com 1 estudo sobre o tratamento de dor neuropática crónica já instaurada em modelos de ratinhos em comparação à pregabalina que o torna um concorrente mais forte para a inferir sobre os seus efeitos em humanos. A **lamotrigina** tem 2 artigos para controlo preventivo da dor pós-operatória aguda até 24h. Apesar de só avaliarem a intensidade da dor crónica, estes estudos foram incluídos pelo facto de a intensidade da dor aguda ser um fator de risco para o desenvolvimento de dor cronica. Um dos estudos ganha mais importância pela comparação da lamotrigina com a gabapentina que tem mais estudos demonstrados de tratamento de dor neuropática cronica. Para a **carbamazepina** encontramos 2 artigos defendendo as suas propriedades no tratamento na dor neuropática crónica, com ressalva. Isto porque um deles é um caso isolado com resultados positivos no tratamento de dor crónica com

caraterísticas neuropáticas já instaurada. O outro estudo referente à carbamazepina é uma meta análise que valida a hipótese do seu efeito preventivo da dor crónica, mas com ressalva uma vez que os estudos incluídos são muito heterogéneos e de baixa qualidade. Uma meta-análise de 2012 da **gabapentina** concluiu que a gabapentina previne a incidência de CPOP. Contrariamente, dos 6 ensaios clínicos avaliados por nós, nenhum demonstrou eficácia da gabapentina na prevenção da dor. Curiosamente um dos estudos revelou um outcome positivo na perceção da qualidade de vida. A **pregabalina** é, dos anticonvulsivantes avaliados, o que tem maior potencial protetor de CPOP. Apesar da heterogeneidade entre estudos, numa meta análise até 2017, os autores indicaram que não existia um nível moderado de evidência no que toca a eficácia da pregabalina na prevenção sistemática de CPOP e que a evidência até à data indicava que a eficácia da pregabalina era maioritariamente restrita a procedimentos cirúrgicos associado a mecanismos pronociceptivos como operação à coluna, artroplastias e amputações. Dos 3 ensaios clínicos após 2017 avaliados por nós, todos revelaram a eficácia da pregabalina para prevenção da CPOP, ainda assim, são estudos heterogéneos, para além das limitações de cada um apresentadas.

Atualmente, a dor crónica no pós-operatório encontra-se vinculada à realidade médica. Devido ao seu carácter multifatorial, tornou-se um desafio terapêutico para a comunidade anestesista. Este estudo é dirigido à sua prevenção através de uma análise retrospectiva de artigos publicados sobre uso de certos anticonvulsivantes para a prevenção da dor crónica pós-operatória. **Com base na evidência científica atual, concluimos que, de entre os fármacos estudados, a carbamazepina, a lamotrigina, a pregabalina e a gabapentina são os anticonvulsivantes que apresentam resultados mais encorajadores, com ressalva.** No entanto, existem algumas heterogeneidade entre os estudos publicados – diferenças nos regimes de analgesia multimodal, diferentes tipos de anestesia, diferentes tipos de cirurgia, diferente duração, dose e frequência de administração dos fármacos anticonvulsivantes, número reduzido de amostra, etc. – e vieses de design dos ensaios clínicos – vieses de publicação pelo facto da dor crónica ser um *outcome* secundário da maioria dos estudos, vieses de informação por perdas de seguimento e não cooperação dos pacientes entre outros.

Surge a necessidade de validação científica em grande escala com ensaios clínicos bem desenhados e com um número de amostra de tamanho suficiente para permitir inferir com segurança sobre o uso padronizado de anticonvulsivantes no contexto de prevenção da incidência de CPOP.

Capítulo 6

Referências Bibliográficas

1. KASPER DL et al. Harrison 19th Edition.
2. Ossipov MH, Dussor GO, Porreca F. Review series Central modulation of pain. *J Clin Invest*. 2010;120(11):3779–87.
3. Bhosale UA, Yegnanarayan R, Gupta A, Shah P, Sardesai S. Comparative pre-emptive analgesic efficacy study of novel antiepileptic agents gabapentin, lamotrigine and topiramate in patients undergoing major surgeries at a tertiary care hospital: A randomized double blind clinical trial. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2017;28(1):59–66.
4. Teixeira MJ. Fisiopatologia da dor neuropática. *Rev med (São Paulo)*. 1999;78(2,pt.2):53–84.
5. Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet*. 2006;367(9522):1618–25.
6. Buvanendran A. Chronic postsurgical pain: Are we closer to understanding the puzzle? *Anesth Analg*. 2012;115(2):231–2.
7. Fletcher D, Stamer UM, Pogatzki-Zahn E, Zaslansky R, Tanase NV, Perruchoud C, et al. Chronic postsurgical pain in Europe: An observational study. *Eur J Anaesthesiol*. 2015;32(10):725–34.
8. Khan JS, Hodgson N, Choi S, Reid S, Paul JE, Hong NJL, et al. Perioperative Pregabalin and Intraoperative Lidocaine Infusion to Reduce Persistent Neuropathic Pain After Breast Cancer Surgery: A Multicenter, Factorial, Randomized, Controlled Pilot Trial. *J Pain [Internet]*. 2019;20(8):980–93. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2019.02.010>
9. Werner MU, Kongsgaard UE. Defining persistent post-surgical pain: Is an update required? *Br J Anaesth [Internet]*. 2014;113(1):1–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/bja/aeu012>
10. Correll D. Chronic postoperative pain: Recent findings in understanding and management. *F1000Research*. 2017;6:1–11.
11. Macrae WA. Chronic post-surgical pain: 10 Years on. *Br J Anaesth [Internet]*. 2008;101(1):77–86. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/bja/aen099>
12. Hah J, Mackey SC, Schmidt P, McCue R, Humphreys K, Trafton J, et al. Effect of perioperative gabapentin on postoperative pain resolution and opioid cessation in a mixed surgical cohort a randomized clinical trial. *JAMA Surg*.

- 2018;153(4):303–11.
13. Dworkin RH, McDermott MP, Raja SN. Preventing Chronic Postsurgical Pain. *Anesthesiology*. 2010;112(3):516–8.
 14. Chen JS, Sehdev JS. Physiology, Pain. [Updated 2019 Mar 16]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539789/> 15. Roberts M, Brodribb W, Mitchell G. Reducing the Pain: A Systematic Review of Postdischarge Analgesia Following Elective Orthopedic Surgery. *Pain Med (United States)*. 2012;13(5):711–27.
 16. Armstrong SA, Herr MJ. Physiology, Nociception. [Updated 2019 Nov 16]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551562/?report=classic>
 17. Brulotte V, Ruel MM, Lafontaine E, Chouinard P, Girard F. Impact of pregabalin on the occurrence of postthoracotomy pain syndrome: A randomized trial. *Reg Anesth Pain Med*. 2015;40(3):262–9.
 18. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):401–6.
 19. Dolor EDEL. Acín MP - Analgesia preventiva con pregabalina en intervenciones de hernia ... - *Rev Soc Esp Dolor* 2009. 2009;16(4):215–21.
 20. Easterbrook PJ, Gopalan R, Berlin JA, Matthews DR. Publication bias in clinical research. *Lancet*. 1991;337(8746):867–72.
 21. Burke SM, Shorten GD. Perioperative pregabalin improves pain and functional outcomes 3 months after lumbar discectomy. *Anesth Analg*. 2010;110(4):1180–5.
 22. Chelly JE. Pregabalin effective for the prevention of chronic postsurgical pain: Really? *Anesth Analg*. 2013;116(2):507–8.
 23. Buvanendran A, Kroin JS, Della Valle CJ, Kari M, Moric M, Tuman KJ. Perioperative oral pregabalin reduces chronic pain after total knee arthroplasty: A prospective, randomized, controlled trial. *Anesth Analg*. 2010;110(1):199–207.
 24. Clarke H, Bonin RP, Orser BA, Englesakis M, Wijeyesundera DN, Katz J. The prevention of chronic postsurgical pain using gabapentin and pregabalin: A combined systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg*. 2012;115(2):428–42.
 25. Al-chalabi M, Gupta S. Neuroanatomy , Spinothalamic Tract. 2019;
 26. Almeida TF, Roizenblatt S, Tufik S. Afferent pain pathways: A neuroanatomical review. *Brain Res*. 2004;1000(1–2):40–56.

27. Beecher HK. Pain in men wounded in battle. *Pain Clin.* 1991;4(1):57–65.
28. Tracey I, Johns E. The pain matrix: Reloaded or reborn as we image tonic pain using arterial spin labelling. *Pain [Internet].* 2010;148(3):359–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2009.11.009>
29. Han JS, Bird GC, Neugebauer V. Enhanced group III mGluR-mediated inhibition of pain-related synaptic plasticity in the amygdala. *Neuropharmacology.* 2004;46(7):918–26.
30. Li W, Neugebauer V. Differential Roles of mGluR1 and mGluR5 in Brief and Prolonged Nociceptive Processing in Central Amygdala Neurons. *J Neurophysiol.* 2004;91(1):13–24.
31. Abols IA, Basbaum AI. Afferent connections of the rostral medulla of the cat: A neural substrate for midbrain-medullary interactions in the modulation of pain. *J Comp Neurol.* 1981;201(2):285–97.
32. Zhang W, Gardell S, Zhang D, Xie JY, Agnes RS, Badghisi H, et al. Neuropathic pain is maintained by brainstem neurons co-expressing opioid and cholecystokinin receptors. *Brain.* 2009;132(3):778–87.
33. Pertovaara A. Noradrenergic pain modulation. *Prog Neurobiol.* 2006;80(2):53–83.
34. Peng Philip W. Antinociceptive Interaction Between Opioids and Medetomidine: Systemic Additivity and Spinal Synergy. *Anesthesiology.* 1995;31(4):305–9.
35. Gassner M, Ruscheweyh R, Sandkühler J. Direct excitation of spinal GABAergic interneurons by noradrenaline. *Pain [Internet].* 2009;145(1–2):204–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2009.06.021>
36. Reddi D. Preventing chronic postoperative pain. *Anaesthesia.* 2016;71:64–71.
37. Crofford LJ. Chronic Pain: Where the Body Meets the Brain. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 2015;126:167–83.
38. Barria A, Muller D, Derkach V, Griffith LC, Soderling TR. Regulatory phosphorylation of AMPA-type glutamate receptors by CaM-KII during long-term potentiation. *Science (80-).* 1997;276(5321):2042–5.
39. Garry MG, Richardson JD, Hargreaves KM. Carrageenan-induced inflammation alters the content of i-cGMP and i-cAMP in the dorsal horn of the spinal cord. *Brain Res.* 1994;646(1):135–9.
40. Introduction I. Calcitonin Gene-Related Peptide and Its Receptors: Molecular Genetics, Physiology, Pathophysiology, . 1996;17(5).
41. Malenka RC, Nicoll RA. Silent synapses speak up. *Neuron.* 1997;19(3):473–6.
42. Guilbaud G, Benoist JM, Eschalier A, Kayser V, Gautron M, Attal N. Evidence for central phenomena participating in the changes of responses of ventrobasal

- thalamic neurons in arthritic rats. *Brain Res.* 1989;484(1-2):383-8.
43. Lamour Y, Guilbaud G, Willer JC. Altered properties and laminar distribution of neuronal responses to peripheral stimulation in the Sml cortex of the arthritic rat. *Brain Res.* 1983;273(1):183-7.
 44. M. Catherine Bushnell, Marta Čeko and LAL. Cognitive and emotional control of pain and its disruption in chronic pain. *Physiol Behav.* 2016;176(1):139-48.
 45. Seymour B, Mano H, Kotecha G, Leibnitz K, Matsubara T, Nakae A, et al. Classification and characterisation of brain network changes in chronic back pain: A multicenter study [version 1; referees: 3 approved]. *Wellcome Open Res.* 2018;3:1-24.
 46. Martinez V, Pichard X, Fletcher D. Perioperative pregabalin administration does not prevent chronic postoperative pain: Systematic review with a meta-analysis of randomized trials. *Pain.* 2017;158(5):775-83.
 47. Katz J, Seltzer Z. Transition from acute to chronic postsurgical pain: risk factors and protective fa. *Expert Rev Neurother.* 2009;9(5):723-44.
 48. Anwar S, Cooper J, Rahman J, Sharma C, Langford R. Prolonged Perioperative Use of Pregabalin and Ketamine to Prevent Persistent Pain after Cardiac Surgery. *Anesthesiology.* 2019;131(1):119-31.
 49. Joshi GP. Multimodal analgesia techniques and postoperative rehabilitation. *Anesthesiol Clin North America.* 2005;23(1):185-202.
 50. Ministério da Saude. Protocolo clinico e diretrizes terapeuticas. Uma ética para quantos? [Internet]. 2009;XXXIII(April):81-7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15003161><http://cid.oxfordjournals.org/lookup/doi/10.1093/cid/cir991><http://www.scielo.cl/pdf/udecada/v15n26/arto6.pdf><http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84861150233&partnerID=tZOtx3y1>
 51. Duarte C. O potencial analgésico dos canabinóides The analgesic potential of cannabinoids. *Rev da Soc Port Anesthesiol* [Internet]. 2012;21(3):13-8. Available from: <https://revistas.rcaap.pt/anestesiologia/article/view/8854/6381>
 52. Oliveira Júnior JO de, Corrêa CF, Ferreira JA. Invasive treatment to control neuropathic pain. *Rev Dor.* 2016;17(Suppl 1):98-106.
 53. Antiepileptic drugs -a review.pdf.
 54. Abou-Khalil BW. Update on Antiepileptic Drugs 2019. *Contin Lifelong Learn Neurol.* 2019;25(2):508-36.
 55. Ghodke-Puranik Y, Thorn CF, Lamba JK, Leeder JS, Song W, Birnbaum AK, et al. Valproic acid pathway: Pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacogenet Genomics.* 2013;23(4):236-41.

56. Zhu MM, Li HL, Shi LH, Chen XP, Luo J, Zhang ZL. The pharmacogenomics of valproic acid. *J Hum Genet* [Internet]. 2017;62(12):1009–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/jhg.2017.91>
57. Hanrahan B, Carson RP. Ethosuximide. [Updated 2019 Oct 3]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544244/>;
58. Maan JS, Saadabadi A. Carbamazepine. [Updated 2019 May 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482455/>;
59. Englisch S, Zink M. Treatment-resistant schizophrenia: Evidence-based strategies. *Mens Sana Monogr*. 2012;10(1):20–32.
60. Winkelmann J, Allen RP, Högl B, Inoue Y, Oertel W, Salminen A V., et al. Treatment of restless legs syndrome: Evidence-based review and implications for clinical practice (Revised 2017). *Mov Disord*. 2018;33(7):1077–91.
61. Tariot PN, Erb R, Podgorski CA, Cox C, Patel S, Jakimovich L, et al. Efficacy and tolerability of carbamazepine for agitation and aggression in dementia. *Am J Psychiatry*. 1998;155(1):54–61.
62. O’Dowd EL, McKeever TM, Baldwin DR, Hubbard RB. Carbamazepine for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *PLoS One* [Internet]. 2016;11(8):e0161399. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0161399>
63. Gupta M, Tripp J. Phenytoin. [Updated 2020 Feb 22]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551520/>;
64. Lewis CB, Adams N. Phenobarbital. [Updated 2020 Feb 14]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532277/>;
65. Chagury AA, Tavares KRC, Camargo RM, Martins DV, Marques LH de S, Mahmoud A. Pregabalin treatment in a pregnant woman with glossopharyngeal neuralgia. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2017;(xx):0–2.
66. Betchel NT, Saadabadi A. Lamotrigine. [Updated 2020 Mar 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470442/>;
67. Preuss CV, Randhawa G, Wy TJP, et al. Oxcarbazepine. [Updated 2020 Feb 28]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482313/>;
68. Fariba K, Saadabadi A. Topiramate. [Updated 2020 Mar 1]. In: StatPearls

- [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554530/>;
69. LiverTox: Clinical and Research Information on DrugInduced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Vigabatrin. [Updated 2015 Oct 8];
 70. Humayun MJ, Samanta D, Carson RP. Clobazam. [Updated 2019 Dec 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541043/>;
 71. Jensen HS, Nichol K, Lee D, Ebert B. Clobazam and its active metabolite N-desmethyloclobazam display significantly greater affinities for α 2- versus α 1-GABA_A-receptor complexes. *PLoS One*. 2014;9(2):1–8.
 72. Ng YT, Conry JA, Drummond R, Stolle J, Weinberg MA. Randomized, phase III study results of clobazam in Lennox-Gastaut syndrome. *Neurology*. 2011;77(15):1473–81.
 73. Chen JY, Chu LW, Cheng KI, Hsieh SL, Juan YS, Wu BN. Valproate reduces neuroinflammation and neuronal death in a rat chronic constriction injury model. *Sci Rep*. 2018;8(1):1–11.
 74. Goyal S, Singla S, Kumar D, Menaria G. Comparison of the effects of zonisamide, ethosuximide and pregabalin in the chronic constriction injury induced neuropathic pain in rats. *Ann Med Health Sci Res*. 2015;5(3):189.
 75. Ren Z, Yang B, Shi L, Sun QL, Sun AP, Lu L, et al. Carbamazepine withdrawal-induced hyperalgesia in chronic neuropathic pain. *Pain Physician*. 2015;18(6):E1127–30.
 76. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, Mcquay HJ. Europe PMC Funders Group Carbamazepine for acute and chronic pain in adults. 2014;(8).
 77. Shah P, Bhosale UA, Gupta A, Yegnanarayan R, Sardesai S. A randomized double-blind placebo-controlled study to compare preemptive analgesic efficacy of novel antiepileptic agent lamotrigine in patients undergoing major surgeries. *N Am J Med Sci*. 2016;8(2):93–9.
 78. Mishriky BM, Waldron NH, Habib AS. Impact of pregabalin on acute and persistent postoperative pain: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2015;114(1):10–31.
 79. Gaber S, Saleh E, Elshaikh S, Reyad R, Elramly M, Mourad I, et al. Role of perioperative pregabalin in the management of acute and chronic post-thoracotomy pain. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019;7(12):1974–8.
 80. Eipe N, Penning J, Yazdi F, Mallick R, Turner L, Ahmadzai N, et al. Perioperative use of pregabalin for acute pain-a systematic review and meta-analysis. *Pain*.

- 2015;156(7):1284–300.
81. Fletcher D, Martinez V. Should we use gabapentin for postoperative pain control? *Pain*. 2015;156(12):2402–3.
 82. Metin SK, Meydan B, Evman S, Dogruyol T, Baysungur V. The Effect of Pregabalin and Methylcobalamin Combination on the Chronic Postthoracotomy Pain Syndrome. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 2017;103(4):1109–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2016.09.031>
 83. Reyad RM, Omran AF, Abbas DN, Kamel MA, Shaker EH, Tharwat J, et al. The Possible Preventive Role of Pregabalin in Postmastectomy Pain Syndrome: A Double-Blinded Randomized Controlled Trial. *J Pain Symptom Manage* [Internet]. 2019;57(1):1–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2018.10.496>
 84. Quail J, Spence D, Hannon M. Perioperative Gabapentin Improves Patient-Centered Outcomes After Inguinal Hernia Repair. *Mil Med*. 2017;182(11):e2052–5.
 85. Kjær Petersen K, Lunn TH, Husted H, Hansen LT, Simonsen O, Laursen MB, et al. The influence of pre- and perioperative administration of gabapentin on pain 3-4 years after total knee arthroplasty. *Scand J Pain*. 2018;18(2):237–45.
 86. Sadatsune EJ, Leal P da C, Cossetti RJD, Sakata RK. Efeito da gabapentina pré-operatória na intensidade da dor e desenvolvimento de dor crônica após o tratamento cirúrgico da síndrome do túnel do carpo em mulheres: Estudo randomizado duplo-cego controlado com placebo. *Sao Paulo Med J*. 2016;134(4):285–91.
 87. Grosen K, Drewes AM, Højsgaard A, Pfeiffer-Jensen M, Hjortdal VE, Pilegaard HK. Perioperative gabapentin for the prevention of persistent pain after thoracotomy: A randomized controlled trial. *Eur J Cardio-thoracic Surg*. 2014;46(1):76–85.