

A neuralgia pós-herpética e o tratamento farmacológico com antidepressivos tricíclicos

Post-herpetic neuralgia and pharmacological treatment with tricyclic antidepressants

Cátia Cruz¹ & Maria Eline Matheus²

¹ Farmacêutica graduada na Universidade Federal do Rio de Janeiro, UFRJ, Rio de Janeiro, Brasil

² Professora de Farmacologia do Instituto de Ciências Biomédicas, UFRJ, Rio de Janeiro, Brasil

*Contato: Cátia Cruz, Rua Paissandu 293, 204, Flamengo, Rio de Janeiro, (21) 8447-8110; e-mail: catiacruz26@yahoo.com.br

RESUMO

A neuralgia pós-herpética (NPH) é uma complicação comum de herpes zoster e resulta da reativação do vírus varicela zoster. É uma síndrome de dor neuropática desafiadora, pois a etiologia da doença não está definida e o tratamento farmacológico precisa ser melhorado. A incidência e a gravidade do herpes zoster e da NPH aumentam com a deficiência imunológica ou com o envelhecimento da população podendo levar a um alto custo para a saúde, além de gerar grande sofrimento para o paciente devido à dor provocada. Uma compreensão clara dos mecanismos dessa doença pode levar a melhores opções de tratamento. Este trabalho fez uma breve análise do perfil farmacológico dos antidepressivos tricíclicos, utilizando-se como método de busca artigos científicos e revisões bibliográficas relacionadas com a NPH. Conclui-se que esses medicamentos são eficazes no tratamento da neuralgia pós-herpética, mas sua utilização requer cuidados devido aos seus efeitos adversos.

Palavras chave: Herpes Zoster, Amitriptilina, Nortriptilina, Dor Crônica

ABSTRACT

Post-herpetic neuralgia (NPH) is a common complication of shingles and results from reactivation of the varicella zoster virus. It is a neuropathic pain syndrome challenging because the etiology of the disease is not defined and pharmacological treatment needs to be improved. The incidence and severity of herpes zoster and NPH increase with immune deficiency or aging of the population and may lead to a high cost to health with great suffering for the patient due to pain. A clear understanding of the mechanisms of this disease can lead to better treatment options. This paper made a brief analysis of the pharmacological profile of tricyclic antidepressants, using as search methods scientific articles and literature reviews related to NPH. It is concluded that these drugs are effective in the treatment of post-herpetic neuralgia, but their use requires care because of their adverse side effects.

Keywords: Herpes Zoster, Amitriptyline, Nortriptyline, Chronic Pain

Introdução

O vírus da Herpes pertence à família Herpesviridae, a qual engloba todos os oito vírus herpéticos humanos existentes, sendo eles: vírus herpes simples tipo 1, herpes simples tipo 2, varicela-zoster, Epstein-Barr, citomegalovirus e vírus herpes humanos tipos 6, 7 e 8 (Schuster & Buss, 2009).

O vírus varicela-zoster (VZV) provoca duas doenças distintas, a varicela (catapora) e o herpes zoster (HZ). É altamente infeccioso e estabelece latência nos gânglios da raiz dorsal durante a varicela e quando é reativado propaga-se ao longo dos axônios nervosos sensoriais para causar herpes zoster (Gershon *et al.*, 2010). Porém, a reativação do vírus provoca uma manifestação clínica diferente da infecção primária que, no entanto, é causada pelo mesmo vírus, consistindo em erupção vesiculosa, em área bem definida, acompanhando o trajeto do nervo infectado (Schuster & Buss, 2009).

O período preciso de incubação do herpes zoster é desconhecido e provavelmente depende de múltiplos fatores, tais como o estado da imunidade celular, a magnitude de fatores estimulantes e a extensão da exposição exógena ao vírus varicela zoster (Chandak & Pandilwar, 2012).

Sabe-se que na maioria dos pacientes apresentando HZ, a erupção cutânea e a dor aguda associada ao zoster desaparecem dentro de 1-2 meses, mas para alguns pacientes os sintomas agudos podem ser seguidos por danos na pele e alterações sensoriais irreversíveis, resultando em dor persistente que pode continuar por meses ou anos, conhecida como neuralgia pós-herpética (Delaney *et al.*, 2009).

É preciso frisar que mesmo com a grande quantidade de dados disponíveis na literatura, ainda está faltando uma normalização consistente e universal da definição e do tratamento da neuralgia pós-herpética (Tontodonati *et al.*, 2012). Além disso, muitas questões a respeito do diagnóstico, previsão e prevenção da NPH precisam ser esclarecidas em vista das contribuições recentes (Tontodonati *et al.*, 2012).

Os agentes normalmente utilizados para o tratamento da dor neuropática podem mostrar eficácia na NPH, porque essa é também uma condição de dor neuropática crônica. No entanto, atualmente, a seleção de agentes adequados em termos de eficácia e efeitos adversos para os pacientes é difícil, sendo o tratamento frequentemente selecionado empiricamente. Portanto, melhorando a compreensão dos mecanismos subjacentes da doença e utilizando modelos animais bem desenhados, pode-se melhorar a capacidade de direcionar o tratamento (Delaney *et al.*, 2009).

Dados recentes sugerem que a incidência de herpes zoster está aumentando, embora a explicação para esse fato seja desconhecida, isso levará a um aumento da prevalência da NPH, o que fará o desenvolvimento de melhores tratamentos e melhores intervenções preventivas para a saúde pública (Dworkin *et al.*, 2012).

O objetivo primário deste artigo foi caracterizar o tratamento farmacológico com antidepressivos tricíclicos, pois são a classe de antidepressivos recomendada para o tratamento de primeira linha na NPH.

Neuralgia pós-herpética

A NPH é a consequência, a longo prazo, mais importante de HZ, compreendendo variados tipos de dor e de sintomas sensoriais que frequentemente coexistem no paciente, porém, geralmente melhora e resolve-se ao longo do tempo (Opstelten *et al.*, 2010).

Sabe-se que incidência e a gravidade do herpes zoster e da NPH aumentam com a deficiência imunológica ou com o envelhecimento, podendo levar a um alto custo para o setor da saúde, além de gerar grande sofrimento para o paciente devido à dor provocada. Menciona-se, por exemplo, que o risco de desenvolver a NPH é de 3-4% em adultos com idade entre 30 a 49 anos, de 21% com idade entre 60 a 69 anos, de 29% entre 70 a 79 anos e de 34% em adultos com idade superior a 80 anos. Como a idade mediana da população mundial vem apresentando aumentos, a NPH pode ter um impacto epidemiológico (Delaney *et al.*, 2009).

Além disso, pacientes com NPH muitas vezes perdem a qualidade de vida, devido aos problemas relacionados com o mau funcionamento físico e emocional e com os distúrbios no sono. Embora um grande número de ensaios clínicos randomizados tenham dado evidências baseadas em provas para o tratamento farmacológico das condições de dor neuropática em geral, especificamente na NPH é amplamente reconhecido que muitos pacientes não obtiveram o alívio adequado da dor ou não toleraram os efeitos adversos desses medicamentos (Dworkin *et al.*, 2012).

Não se pode esquecer que na dor neuropática, a dor deixa de ser um sinal fisiológico associado à busca de proteção, perdendo sua condição adaptativa, para se tornar um estado patológico que envolve uma série de elementos que facilitam a sua geração e a sua persistência com o tempo (Barrios & Tortorici, 2009).

O termo NPH representa dor após HZ, no entanto, para epidemiologia, para pesquisa e por razões clínicas é importante que o termo seja mais especificamente definido, porque a

doença e os mecanismos de dor aguda no zoster diferem marcadamente dos da NPH estabelecida. Costuma-se usar o termo “neuralgia pré-herpética” para se referir a sintomas prodrômicos que precedem ao aparecimento da erupção cutânea e também para descrever a dor aguda e subaguda do zoster como a que ocorre durante os primeiros três meses depois da aparição da erupção. Já o termo “NPH” é reservado para a dor ainda presente por mais de noventa dias após o início do exantema e posteriormente a ele. Ademais, alguns especialistas consideram que apenas a dor “cl clinicamente relevante” deva ser classificada como NPH (Opstelten *et al.*, 2010).

Etiologia do herpes

O VZV é único entre os vírus humanos da subfamília alfa herpes que é transmitido pela via aérea, levando a um típico padrão de sazonalidade inverno-primavera para infecção primária por varicela. O VZV também pode ser transmitido por fômites com lesões cutâneas de varicela e de HZ (Gershon *et al.*, 2010).

Por outro lado, o HZ não segue um padrão sazonal e não ocorre em epidemias, porque resulta da reativação do vírus endógeno latente em cada paciente. Portanto, a incidência da taxa de HZ é geralmente mais estável do que a de varicela (Gershon *et al.*, 2010).

O herpes zoster é uma condição comum que afeta todas as faixas etárias, tanto nos indivíduos imunocompetentes, como nos imunocomprometidos. No entanto, afeta principalmente pessoas idosas e imunocomprometidas e está associado com um prejuízo importante e às vezes permanente na qualidade de vida e nas atividades do cotidiano (Opstelten *et al.*, 2010). A etiologia da progressão da NPH não é bem entendida (Delaney *et al.*, 2009).

Fisiopatologia da neuralgia pós-herpética

O entendimento dos mecanismos fisiopatológicos subjacentes ao aparecimento da dor crônica na NPH ainda é um desafio (Tontodonati *et al.*, 2012).

O vírus varicela-zoster persiste nos gânglios da raiz dorsal dos nervos espinhais ou cranianos após a resolução da infecção primária por catapora, sendo-o mantido na condição latente pela imunidade celular, mas como se sabe, essa diminui com a idade ou com a imunossupressão dos pacientes causada por fármacos. Daí o vírus é transportado ao longo dos nervos periféricos produzindo uma neurite aguda (Gawecka & Viken, 2012).

A replicação viral inicial provoca danos diretos por inflamação neurítica na raiz dorsal, resultando em necrose, fibrose e destruição do tecido nervoso das fibras aferentes periféricas até a medula espinhal (Tontodonati *et al.*, 2012). Além disso, vários estudos documentaram a atrofia do corno dorsal da medula espinhal, a fibrose dos gânglios da raiz dorsal e a perda de inervação cutânea, com degeneração patológica de corpos celulares e de axônios dos neurônios aferentes primários, determinando hipoestesia e parestesia em associação com a dor (Tontodonati *et al.*, 2012).

Observações de 450 pacientes com HZ forneceram os dados que criaram os mapas da inervação sensitiva dermatomal. Autópsias completas de 21 pacientes com pós-zoster demonstraram que o HZ normalmente afeta apenas um gânglio e isto faz com que cause indiscriminada necrose focal de todos os corpos de células neuronais e de células satélites. A degeneração axonal deixa os nervos afetados por HZ com perdas axonais variáveis e cicatrizes estendendo-se desde a pele até ao cérebro (Opstelten *et al.*, 2010).

A dor da neuralgia herpética aguda é provavelmente produzida por inflamação associada com o movimento de partículas virais que vão dos nervos sensoriais até a pele e tecidos subcutâneos, bem como por danos e por mau funcionamento das estruturas nervosas. Impulsos de neurônios aferentes primários, que respondem ao dano dos tecidos, provocam mudanças nos neurônios do corno dorsal, sensibilizando a entrada subsequente de neurônios aferentes não-nociceptivos (Gawecka & Viken, 2012). Além disso, causam atividade espontânea capaz de manter o impulso ascendente no sistema de modulação da dor e da transmissão, podendo levar a percepção de dor na ausência de tecido danificado (Gawecka & Viken, 2012). Isto dá origem ao fenômeno da sensibilização central resultante do aumento da entrada de impulsos aferentes gerados por uma lesão e por estímulos nocivos (Delaney *et al.*, 2009).

Ainda não está totalmente claro quais neurônios geram os sinais responsáveis pelos diferentes componentes da NPH, mas a maioria dos estudos atribui a causa do estímulo, independente da dor, à perda de neurônios sensoriais do sistema nervoso periférico, com poucos potenciais de ação entrando no sistema nervoso central e causando mudanças secundárias no corno dorsal da medula espinhal e provavelmente nos centros superiores (Opstelten *et al.*, 2010).

Estudos funcionais que investigam a fibra C de axônios reflexos demonstraram quimicamente um comprometimento ou mesmo uma abolida vasodilatação antidrômica em regiões da pele com intensa alodinia mecânica, indicando uma significativa perda de fibra C aferente cutânea. Há evidência de que todos os tipos de fibras sensoriais são afetadas pela

NPH, sendo a dor constante possivelmente associada aos danos nos aferentes nociceptivos e a dor paroxística relacionada com alterações nas fibras A β (Delaney *et al.*, 2009). Ademais, pode haver hiperexcitabilidade dos neurónios nociceptivos ao nível da coluna vertebral, devido à perda de interneurónios inibitórios GABAérgicos que ocorre após a lesão do nervo periférico (Delaney *et al.*, 2009).

Um achado patológico específico que diferencia pacientes com NPH após HZ, daqueles sem NPH, é a atrofia do corno dorsal da medula espinhal, por isso embora HZ afeta principalmente o sistema nervoso periférico, é o prejuízo do sistema nervoso central e pela infecção direta na medula espinhal ou degeneração trans-sináptica, que pode ser um determinante fundamental ou correlato de que os pacientes irão ou não ter NPH após HZ (Opstelten *et al.*, 2010).

Alguns autores especulam que a replicação do VZV pode ser responsável pela NPH. No entanto, um estudo randomizado duplo-cego controlado por placebo, utilizando-se aciclovir por via intravenosa e por via oral durante 56 dias em 10 pacientes com NPH severa, de duração de pelo menos seis meses, não influenciou na manifestação da NPH (Gawecka & Viken, 2012).

O mecanismo exato da dor na NPH permanece obscuro e tentativas de criar uma única teoria unificadora são inconclusivas. A fisiopatologia da NPH pode envolver tanto os mecanismos periféricos, como os centrais, tal como o controle do portão, vendo a NPH como uma síndrome de dor crônica por desaferentação ou reforço das conexões sinápticas já existentes entre as vias centrais da dor e fibras de A β periféricas. No entanto, vários estudos têm revelado aspectos interessantes sobre células de apoio e estruturas do sistema nervoso central, avaliando o papel do sistema imune na patogênese da NPH, como as células da glia (astrócitos e oligodendrócitos) e seus receptores que produzem fatores que influenciam o funcionamento dos neurónios. Danos de fibras mielinizadas poderiam ativar as células de Schwann e as células satélites, que por sua vez liberariam mediadores neuro-excitatórios, como por exemplo, o fator de necrose tumoral- α (Tontodonati *et al.*, 2012).

O conhecimento mais exato da doença da NPH é necessário para facilitar o tratamento baseado em mecanismo (Opstelten *et al.*, 2010). As diferentes hipóteses até então postuladas não são mutuamente exclusivas e a fisiopatologia da dor crônica na NPH pode muito bem ser multifatorial. Portanto, mais estudos são necessários para permitir uma visão mais abrangente dessa condição grave, interrompê-la e desenvolver terapias específicas para seu tratamento (Tontodonati *et al.*, 2012).

Tratamento Farmacológico

O alívio da dor na NPH é muitas vezes insatisfatório com as terapias atualmente disponíveis. Um grande número de evidências indicam que alguns agentes farmacológicos, incluindo os opióides, os antidepressivos tricíclicos (ADTs), os anti-epiléticos (gabapentina e pregabalina) e os patches de lidocaína, podem resultar em, pelo menos, alívio parcial da dor em uma parcela limitada de pacientes com NPH e que alguns desses pacientes podem ter os efeitos adversos prevalecendo sobre os efeitos benéficos. O tratamento totalmente eficaz da NPH ainda não existe, assim como seus exatos mecanismos fisiopatológicos. Por isso, é difícil estabelecer terapias direcionadas, uma tarefa que está pedindo esforços para ser investigada. (Tontodonati *et al.*, 2012).

A abordagem terapêutica padrão atual consiste de ADTs (amitriptilina, desipramina) sozinhos ou em combinação com outros agentes, tais como a carbamazepina ou os opióides. Esses fármacos são, no entanto, muitas vezes contraindicados em pacientes idosos, cujos medicamentos iniciais recomendados são: os antidepressivos de outras classes, particularmente inibidor da recaptação de serotonina e noradrenalina (venlafaxina, duloxetina), os ligantes de canais de cálcio (gabapentina; pregabalina) e os anestésicos tópicos (emplastro de lidocaína a 5%, ou gel). Alguns autores também recomendam gabapentina, pregabalina e duloxetina, por seus efeitos benéficos sobre os distúrbios de sono e de sintomas depressivos. A eficácia dos antidepressivos mirtazapina e reboxetina (inibidor específico da recaptação da serotonina) não foi claramente demonstrada. Porém, quando os pacientes não apresentam uma resposta satisfatória com medicamentos de primeira linha sozinhos ou em combinação, agonistas opióides (tramadol, oxicodona, buprenorfina, hidromorfona, morfina) ou acetaminofeno devem ser utilizados isoladamente ou em combinação com os medicamentos de primeira linha (Lang *et al.*, 2010).

Atualmente as terapias disponíveis para NPH são de benefício variável e há uma clara necessidade de melhorar a abordagem clínica, tanto para melhorar os tratamentos, quanto para desenvolver estratégias de prevenção eficazes. Sabe-se que a natureza da interação entre o vírus e as células hospedeiras não está clara e é pouco investigada e a promessa de erradicação por programas de vacinação continua a ser devidamente avaliada (Delaney *et al.*, 2009).

Antidepressivos e Dor

Apesar da estreita associação entre dor crônica e depressão, sabe-se que o efeito do alívio da dor pelos antidepressivos é independente de suas propriedades de elevação do humor. Em uma meta-análise de 39 estudos controlados por placebos, os antidepressivos mostraram reduzir efetivamente a dor crônica. Assim, eles proporcionam aos médicos uma opção eficaz no tratamento de condições de dor crônica. Tem sido documentado que os mesmos modulam a dor através do sistema nervoso central e do sistema nervoso periférico. Os mecanismos envolvem o aumento da neurotransmissão de noradrenalina e serotonina (5-HT), ações em receptores opióides, adrenérgicos, 5-HT, GABA e N-metil-D-aspartato, assim como, ativação de canais iônicos e possíveis efeitos nas citocinas inflamatórias. Além disso, efeitos sobre os nociceptores periféricos, as vias descendente inibitórias da dor, a sensibilização central e as áreas do cérebro envolvidas na dor e no processamento emocional tem sido descritas (Chan et al., 2009).

Tratamento farmacológico com antidepressivos na NPH

É consenso que os antidepressivos, particularmente os tricíclicos, sejam considerados o “padrão ouro” em muitas doenças neuropáticas, pois eles são os mais eficazes, os mais baratos e os mais conhecidos. Os efeitos adversos dos ADTs estão mais relacionados com as aminas terciárias. Os pacientes muitas vezes abandonam o tratamento, pois a ocorrência dos efeitos adversos costuma ocorrer precocemente, enquanto a analgesia pode levar várias semanas. Eles devem saber que vão tornar-se tolerantes aos efeitos adversos e que a analgesia necessita de algumas semanas para ser evidente. Devem também ser informados sobre a razão da terapia antidepressiva e que serão tratados a nível espinhal diferentemente dos pacientes que são afetados por problemas psicológicos. (Bonezzi *et al.*, 2009).

Os ADTs possuem um sistema anelar hidrofóbico composto por um anel central de sete componentes entre os anéis laterais externos. Esse sistema anelar possui uma cadeia lateral com uma amina terciária ou secundária que podem ser protonadas dependendo do pKa. Esses fármacos podem adotar um caráter anfifílico permitindo a inserção na membrana lipídica e alcançar estruturas celulares. Sua estrutura básica também explica sua afinidade pelos receptores e mecanismos de transporte de transmissores. O bloqueio dos receptores é a principal causa dos efeitos adversos nesse grupo de fármacos (Lullmann *et al.*, 2008).

Todas as recentes diretrizes baseadas em evidências confirmam que os ADTs têm eficácia na dor neuropática e consideram eles (em particular amitriptilina) como primeira opção de tratamento, juntamente com gabapentina e pregabalina. Propõe-se também que os inibidores seletivos da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN), venlafaxina e duloxetina, devam ser a segunda escolha de tratamentos na neuropatia dolorosa. Sugere-se que em pacientes idosos e com doenças cardiovasculares com fatores de risco, os IRSNs devam ser preferidos aos ADTs devido aos efeitos adversos cardiovasculares desses. Todas as opiniões concordam que há dados insuficientes sobre a eficácia dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina na dor neuropática (Verdu *et al.*, 2008).

Antidepressivos Tricíclicos

Os antidepressivos tricíclicos são os medicamentos de primeira linha para o tratamento da NPH. Isso foi demonstrado pela primeira vez com a amitriptilina em um estudo com 24 pacientes com NPH (Gawecka & Viken, 2012) e foi confirmado em outro estudo com 58 pacientes idosos com NPH (Gawecka & Viken, 2012), que foram randomizados para receber amitriptilina (12,5-150 mg por dia), lorazepam (0,5-6 mg por dia) e placebo. Uma dose média de amitriptilina de 65 mg por dia foi obtida em 6 semanas. Apesar de uma demora de 2 a 3 semanas para que os TCAs começassem a reduzir a dor, a amitriptilina foi significativamente mais eficaz que o lorazepam e que o placebo no alívio moderado da dor (47%, 15%, e 16%, respectivamente) (Gawecka & Viken, 2012). Uma correlação significativa entre o grau de alívio dos sintomas e os níveis séricos de amitriptilina levaram os autores das pesquisas a concluir que os níveis séricos de amitriptilina e seus metabólitos ativos deveriam ser mantidos a 100ng/ml no soro do paciente durante pelo menos três semanas, antes que uma terapia fosse considerada ineficaz ao antidepressivo tricíclico (Gawecka & Viken, 2012).

Os compostos mais comumente usados são a amitriptilina, nortriptilina e desipramina. A nortriptilina e a desipramina são geralmente preferidas à amitriptilina porque elas têm mostrado serem igualmente eficazes com uma menor incidência de efeitos adversos (Tontodonati *et al.*, 2012).

Mecanismo de ação

Os antidepressivos tricíclicos têm alguns possíveis mecanismos de ação, incluindo, mas não limitando-se, a inibição da recaptação de noradrenalina e de serotonina e ao bloqueio do canal de sódio (Delaney *et al.*, 2009). Sua ação sobre as monoaminas (serotonina e noradrenalina) permite a interação das mesmas sobre os seus receptores localizados nos interneurônios inibitórios do corno dorsal da medula, intensificando o número de sinapses, o que leva ao conseqüente aumento do limiar de ativação dos neurônios secundários da via nociceptiva. Assim, a condução da dor ao talâmo torna-se prejudicada e o resultado disso é uma resposta menor a essa condição (Verdu *et al.*, 2008).

Além disso, há relatos que demonstram a ligação dos ADTs aos receptores opióides, contudo alguns autores afirmam que a afinidade é muito baixa em doses terapêuticas (Verdu *et al.*, 2008). Sabe-se também que ação dos ADTs pode contribuir através de outros mecanismos, tais como antagonismo de receptores N-metil-D-aspartato e de canais de cálcio voltagem-dependente (Verdu *et al.*, 2008).

Vantagens

Os antidepressivos tricíclicos têm sido muito estudados no tratamento da dor neuropática em geral, incluindo a NPH. O alívio da dor proporcionado por eles é de moderado até excelente e têm sido utilizados extensivamente no tratamento da NPH. Eles são amplamente disponíveis e podem ter benefícios adicionais para o humor e para o sono (Whitley *et al.*, 2010).

Pode-se mencionar também que existe uma estreita ligação biológica entre depressão e dor. Vias descendentes de serotonina e noradrenalina na medula espinal do tronco cerebral suprimem a dor. Na depressão há uma disfunção nos sistemas de neurotransmissão de serotonina e norepinefrina, o que poderia explicar a maior intensidade da dor sentida. Evidência no estado de hiperexcitabilidade central com mudanças no limiar da dor em pacientes deprimidos reforçaram ainda mais a estreita relação entre a dor e a depressão (Chan *et al.*, 2009). A otimização do tratamento de depressão parece melhorar os sintomas de dor. Os ADTs tem demonstrado eficácia no alívio da dor e melhoram o humor quando prescrito para pacientes com dor crônica e com co-morbidade depressão (Chan *et al.*, 2009).

Desvantagens

A utilização dos ADTs pode ser limitada por seus efeitos intoleráveis que são dose-dependente. Efeitos adversos anticolinérgicos são frequentemente mais desconfortáveis, é comum o embaçamento da visão em pacientes com glaucoma, a retenção urinária, a constipação e a boca seca. Os ADTs também podem prolongar o intervalo QT e induzir hipotensão ortostática devendo ser utilizados com precaução em pacientes com doenças cardíacas. Hipotensão ortostática, sedação e deficiência cognitiva não são bem tolerados por pacientes idosos. Eles são letais na overdose acidental ou intencional (Chan *et al.*, 2009). Pode-se esperar a ocorrência de efeitos tóxicos dos ADTs na presença de concentrações séricas superiores a 500ng/ml e pode ser fatal níveis acima de 1µg/ml (Baldessarini, 2010).

Ademais, os efeitos adversos anticolinérgicos centrais e periféricos (sonolência e secura da boca) não apenas incomodam alguns pacientes, mas também aumentam o risco de quedas, fraturas, doenças infecciosas periodontal e perda de dentes. A nortriptilina é menos sedativa e melhor tolerada que a amitriptilina e ela é recomendada como primeira linha de tratamento em pacientes idosos. A desipramina foi eficaz no alívio da NPH em um pequeno estudo descrito em Gawecka & Viken, (2012) com uma dose de 165 mg por dia, parecendo ter menos efeitos adversos (incômodos até graves efeitos adversos anticolinérgicos, sedação e tontura que aumentam o risco de tombos, xerostomia e doença periodontal levando a perda de dentes) que a amitriptilina (Gawecka & Viken, 2012).

Para minimizar a ocorrência dos efeitos adversos é aconselhável começar o tratamento com doses mais baixas que o habitual e dosar a concentração no sangue ao longo do tempo. Os pacientes devem ser informados sobre os possíveis efeitos adversos (anticolinérgicos, antihistamínicos e efeitos cardiovasculares) que são frequentemente transitórios, de modo que eles não sejam surpreendidos por eles. Os efeitos no alívio da dor com os antidepressivos em geral aparecem em 1-3 semanas após o início do tratamento e isto deve ser informado aos pacientes para ajudá-los a gerenciar melhor suas expectativas (Chan *et al.*, 2009).

O uso de antidepressivos tricíclicos deve ser cuidadosamente ponderado especialmente em pacientes idosos. Esses agentes devem ser usados com extremo cuidado, sobretudo, em pacientes com prolongamento do intervalo QT, com bloqueio atrioventricular ou com recente infarto agudo do miocárdio. O acompanhamento com eletrocardiogramas se faz necessário quando se estiver prescrevendo esses agentes (Schmader & Dworkin, 2008).

Métodos de busca

Este estudo constitui-se de uma revisão da literatura científica, na qual se realizou uma consulta a livros e periódicos presentes na Biblioteca Rodolpho Albino Dias da Silva, da Associação Brasileira de Farmacêuticos (ABF), no período de dezembro de 2012 a março de 2013.

Foi realizada uma pesquisa em bases de dados eletrônicas nacionais e internacionais. As fontes de pesquisa incluíram PubMed, SciELO e ScienceDirect. Os artigos foram pesquisados utilizando-se as seguintes palavras-chave: “herpes zoster”, “neuralgia pós-herpética”, “tratamento da neuralgia pós-herpética”, “etiologia da neuralgia pós-herpética”, “dor neuropática”, “antidepressivos na neuralgia pós-herpética”, onde quer que estas frases ocorressem no texto. Foram selecionados estudos publicados dos anos de 2009 até 2012, utilizando-se aqueles que contivessem maior valor informativo para contribuir com o presente trabalho. O critério de inclusão utilizado foi à busca por artigos publicados nos últimos cinco anos, considerando aqueles mais relevantes no tratamento da neuralgia pós-herpética com antidepressivos tricíclicos. Foram adotados como critérios de exclusão artigos de outras línguas, que não das línguas inglesa, portuguesa e espanhola e também aqueles que não contemplavam os critérios de inclusão.

Resultados e Discussão

Em vista dos argumentos mencionados é indiscutível que o tratamento farmacológicos com ADTs na NPH é de fundamental importância, pois são os medicamentos mais eficazes no tratamento dessa doença. Diretrizes da Federação Europeia da Sociedade Neurológica recomendam os ADTs como tratamento de primeira linha na NPH (Tontodonati *et al.*, 2012).

Apesar do conhecimento cada vez maior da fisiopatologia da NPH, as modalidades do tratamento da dor aguda da HZ e da NPH continuam sendo insuficientes (Opstelten *et al.*, 2010).

Por outro lado, como já mencionado, os efeitos adversos associados aos ADTs são comuns e isto pode ser um problema quando prescrito para pacientes idosos ou com problemas cardiovasculares, devendo ser usados com cautela nesses indivíduos. Também é necessário cuidado na associação de antidepressivos com outros medicamentos, pois a biotransformação da maioria dos antidepressivos depende em grande parte da atividade das CYP hepáticas, podendo levar a uma interação medicamentosa (Baldessarini, 2010).

Pelo fato da diminuição da resposta imune mediada por células está relacionada com o envelhecimento, o risco de desenvolver herpes zoster aumenta significativamente com o aumento da idade, assim a forma melhor e mais segura de controlar a dor relacionada ao HZ é a através da abordagem preventiva (Lang *et al.*, 2010).

Em um grande estudo (Lang *et al.*, 2010) randomizado duplo-cego controlado por placebo envolvendo 38.000 adultos com 60 anos de idade ou mais, demonstrou-se que imunidade específica contra o VZV foi impulsionada pela vacinação utilizando-se a vacina Oka / Merk com vírus vivo atenuado. Além disso, esta imunidade reforçada foi associada com uma significativa redução da incidência de HZ. Esse estudo demonstra a eficácia da vacina Oka / Merck na diminuição da incidência de herpes zoster e de herpes zoster aguda relacionada com a dor e também na redução da duração e da intensidade da NPH após a reativação HZ. A vacina Oka / Merk, disponível como Zostavax1, indicada para a prevenção, tanto na reativação do VZV quanto na neuralgia pós-herpética em adultos saudáveis com 60 anos de idade ou mais, constitui um importante avanço terapêutico no tratamento de HZ em idosos (Lang *et al.*, 2010).

O tratamento do HZ é importante para controlar a dor aguda, acelerar a cura da erupção, minimizar complicações sistêmicas, reduzir o risco de NPH e outras complicações. Terapias existentes, em particular com agentes antivirais, encurtam a duração da erupção provocada pelo HZ e promovem a cura da erupção cutânea, mas não são completamente eficazes na prevenção da NPH, talvez em parte por causa de atrasos no diagnóstico e na administração (Whitley *et al.*, 2010).

Novos tratamentos com diferentes mecanismos de ação estão sob desenvolvimento para a prevenção e tratamento da NPH. As existentes terapias para NPH são paliativas e incluem principalmente opióides, ADTs e anticonvulsivantes. A meta para o tratamento da NPH é buscar tratamentos modificadores da doença e afastar-se das pesquisas de cuidados paliativos (Whitley *et al.*, 2010).

Recentes desenvolvimentos na compreensão da neuropatogênese da dor em geral e da NPH em particular, identificaram possíveis pontos de intervenção para a terapia futura de síndromes dolorosas crônicas, incluindo a NPH (Whitley *et al.*, 2010).

Portanto, mais estudos são necessários para permitir uma visão mais abrangente dessa condição grave, interrompê-la e desenvolver terapias específicas para seu tratamento (Tontodonati *et al.*, 2012).

Conclusão

É notório que boa evidência científica sustenta o tratamento da neuralgia pós-herpética com o uso de ADTs. Entre tantos motivos relevantes temos que os ADTs são os medicamentos mais estudados e os que fornecem consistentemente melhor analgesia entre as outras classes de antidepressivos para o tratamento da NPH. Por outro lado, sua segurança na utilização requer que o médico considere a tolerabilidade do fármaco individualmente e aconselhe seus pacientes apropriadamente, já que possuem muitos efeitos adversos, tais como, efeitos cardiovasculares, efeitos antimuscarínicos e efeitos antihistamínicos, mesmo sendo recomendados como tratamento de primeira linha na NPH.

A investigação sobre os possíveis receptores envolvidos com a dor neuropática produzida pelo VZV e sobre os agentes terapêuticos para modificar a doença sem dúvida continuará. A pesquisa futura incidirá não apenas sobre o desenvolvimento de vacinas mais eficazes e vacinas para pacientes imunocomprometidos, mas também sobre uma nova geração de medicamentos antivirais com eficácia melhorada. Uma combinação de prevenção da doença e melhores estratégias terapêuticas irá ajudar a diminuir a incidência global de HZ e as suas complicações em todas as populações de risco (Opstelten *et al.*, 2010).

Agradecimentos

Agradeço à Deus pela força diária, à minha família e aos amigos pelo amor e à professora Eline pela sabedoria.

Referências

Baldessarini RJ. Fármacos e o tratamento dos distúrbios psiquiátricos. In: Joel G. Hardman, Lee E. Limbird, Alfred Goodman Gilman. Goodman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica. 10 ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2010, cap.19, p. 349-351.

Bonezzi C, Allegri M, Demartini L, Buonocore M. The pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur. J. Pain Suppl.* 3: 85-88, 2009.

Chan HN, Fam J, Ng B. Use of antidepressants in the treatment of chronic pain. *Ann. Acad. Med. Singapore.* 38(11):974-9, 2009.

Chandak SO & Pandilwar PK. Epidemic of herpes zoster in a family. *J. Oral Maxillofac. Surg. Med. Pathol.* 24(1): 42-44, 2012.

Delaney A, Colvin LA, Fallon MT, Dalziel RJ, Mitchell R, Fleetwood-Walker SM. Postherpetic neuralgia: from preclinical models to the clinic. *Neurotherapeutics.* 6(4): 630–637, 2009.

Dworkin RH, Panarites CJ, Armstrong EP, Malone DC, Pham SV. Is treatment of postherpetic neuralgia in the community consistent with evidence-based recommendations? *Pain.* 153(4): 869–875, 2012.

Gawecka E & Viken O. Postherpetic neuralgia: new hopes in prevention with adult vaccination and in treatment with a concentrated capsaicin patch. *Scand. J. Pain.* 3(4): 220–228, 2012.

Gershon AA, Gershon MD, Breuer J, Levin MJ, Oaklander AL, Griffiths PD. Advances in the understanding of the pathogenesis and epidemiology of herpes zoster. *J. Clin. Virol.* 48: S2–S7, 2010. Supplement 1.

Barrios JVG & Tortorici V. Mecanismos del dolor neuropático: del laboratorio a la clínica. *Arc. venez. farmacol. ter.* 28(1): 2-11, 2009.

Lang PO, Pautez S, Belmim J, Michel JP. Herpes zoster-related pain in aged individuals: how to manage it safely. *Eur. Geriatr. Med.* 1(5): 273–278, 2010.

Lullmann H, Mohr K, Hein L, Bieger D. Farmacologia: texto e atlas. 5 ed. Porto Alegre: Artmed, 2008. p 242.

Opstelten W, McElhaney J, Weinberger B, Oaklander AL, Johnson RW. The impact of varicella zoster virus: chronic pain. *J. Clin. Virol.* 48: S8–S13, 2010. Supplement 1.

Schmader KE & Dworkin RH. Natural History and Treatment of Herpes Zoster. *J. Pain.* 9(1): S3-S9, 2008.

Schuster LC & Buss C. Do herpes e suas implicações audiológicas: uma revisão de literatura. *Rev.CEFAC.* 11(4): 695-700, 2009.

Tontodonati M, Ursini T, Polilli E, Vadini F, Masi F, Volpone D, Parruti G. Post-herpetic neuralgia. *Int. J. Gen. Med.* 5: 861–871, 2012.

Verdu B, Decosterd I, Buclin T, Stiefel F, Berney A. Antidepressants for the Treatment of Chronic Pain. *Drugs.* 68(18): 2611-2632, 2008.

Whitley RJ, Volpi A, Mckendrick M, Wijck AV, Oaklander AL. Management of herpes zoster and post-herpetic neuralgia now and in the future. *J. Clin. Virol.* 48: S20–S28, 2010. Supplement 1.