



AMITRIPTILINA COMO DROGA PREEMPTIVA NA DOR DO MEMBRO FANTASMA APÓS AMPUTAÇÃO

Paulo Victor de Souza Araújo¹, Homero Gustavo Correia Rodrigues²

RESUMO

Membro fantasma se caracteriza pela sensação persistente da presença de um membro que foi previamente amputado. A dor do membro fantasma tem se mostrado extremamente refratária ao tratamento. O estudo a seguir usa a amitriptilina de maneira preemptiva para evitar o surgimento da dor. Foi desenvolvido um ensaio clínico duplo-cego, placebo controlado e comparado o surgimento da dor entre o grupo controle e o grupo intervenção. Infelizmente o estudo não apresentou número de paciente suficientes para realizar conclusões significativas devido à má adesão dos pacientes e a dificuldade no acompanhamento subsequente.

Palavras-chave: Dor do membro fantasma, preemptivo, amitriptilina

AMITRIPTYLINE AS PREEMPTIVE DRUG IN THE PHANTOM LIMB PAIN AFTER AMPUTATION

ABSTRACT

Phantom limb characterizes as the persistent sensation of the presence of a previously amputated limb. The phantom limb pain has been shown extremely refractory to treatment. The following study uses amitriptyline in a preemptive way to avoid the appearance of the pain. It was developed a double blind, placebo controled clinical trial and compared the appearance of the pain between the control group and intervention group. Unfortunately, the study did not have sufficient number of patients to make significant conclusions due to bad adhesion of the patients and the difficulty in the follow up.

Keywords: Phantom limb pain, preemptive, amitriptyline.

¹Aluno do Curso de Medicina, Unidade Acadêmica de Ciências Médicas, UFPG, Campina Grande, PB, e-mail: pvsaraujo46@gmail.com

²Graduação em enfermagem, Professor Doutor, Unidade Acadêmica de Ciências Médicas, UFPG, Campina Grande, PB, e-mail: homerocg@terra.com.br

INTRODUÇÃO

No Brasil estima-se que ocorram 40.000 amputações por ano somente em indivíduos diabéticos (TAVARES et al., 2009), sendo a doença arterial periférica a causa mais comum. A lesão aos nervos durante a cirurgia pode causar uma alteração a nível periférico e central, relatando o paciente, uma dor no membro que foi retirado. A essa dor dá-se o nome de dor do membro fantasma.

A dor fantasma é relatada por 60% a 80% dos pacientes após amputação de membro, porém somente é severa em 5% a 10% dos casos (NIKOLAJSEN; JENSEN, 2001). Entre os pacientes que sentem as dores, 83% tendem a apresentá-las após o 4º dia, sendo 48% nas primeiras 24 horas (JENSEN et al., 1983).

O tratamento da dor do membro fantasma é difícil, devido ao não esclarecimento do mecanismo por trás dessa condição. Diversas opções farmacêuticas foram tentadas para o tratamento da dor fantasma, como acetaminofeno, anti-inflamatórios, anticonvulsivantes, opióides, antagonista de receptor NMDA e antidepressivo (KNOTKOVA et al., 2012). Contudo, muitos pacientes se mostram resistentes a essas opções terapêuticas e diversos estudos são conduzidos para tentar achar uma melhor solução para o problema.

Estando os antidepressivos tricíclicos no topo das escolhas para dores neuropáticas (DHARMSHAKTU; TAYAL; KALRA, 2012), era esperado que eles possuíssem boa resposta para tratar a dor do membro fantasma. Contudo, em estudo randomizado, a amitriptilina apresentou resultados discordantes em trabalhos quanto à sua eficácia no tratamento da dor do membro fantasma; estudos como o de Wilder-Smith (WILDER-SMITH; HILL, 2005) mostraram-se a favor do uso, enquanto o de Robinson (ROBINSON et al., 2004) não mostrou diferença em relação ao placebo. Surgiram então estudos envolvidos no uso preemptivo de outros medicamentos (BACH; NORENG; TJÉLLEN, 1988), mostrando-se bem sucedidos no controle profilático da dor fantasma (KARANIKOLAS et al 2011), entretanto, não existem muitos estudos nessa área, assim como não há um estudo específico sobre amitriptilina preemptiva na prevenção da dor no membro fantasma.

A amitriptilina, como um antidepressivo tricíclico de relativo fácil acesso, foi utilizada com sucesso como droga preemptiva para reduzir a dor pós-cirúrgica de origem neuropática (VAHEDI; SALEHPOUR, 2010) inclusive sendo comparada em estudo clínico randomizado com outras drogas e se mostrando superior a mesma (VAHEDI; MOHAJERNEJADFARD, 2010). A analgesia preemptiva visa prevenir a hiperexcitabilidade reflexa neuronal que ocorre na medula espinhal em resposta aos estímulos oriundos dos nociceptores periférico (GOTO, 1997)

Portanto, o uso de amitriptilina de maneira preemptiva para dor do membro fantasma é um modo potencialmente eficaz e barato para solucionar, ou pelo menos aliviar, essa complicação tão comum da amputação.

OBJETIVOS

O objetivo principal é comparar o surgimento da dor do membro fantasma, em pacientes que tiverem membros amputados, de acordo com a realização ou não de analgesia preemptiva com amitriptilina.

Avaliando frequência e intensidade da dor do membro fantasma em indivíduos que realizaram amputação parcial ou total de um membro, podemos comparar o grupo em uso da amitriptilina com o em uso do placebo, bem como a satisfação do paciente, a necessidade de medicação analgésica de resgate e o tempo para surgimento da dor.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizado um ensaio clínico duplo cego, randomizado, placebo-controlado. Há dois braços ativos do projeto: um grupo com recebimento de amitriptilina (grupo intervenção) e outro com recebimento de placebo (grupo controle).

Procedimentos de ocultação foram realizados para garantir que nem o pesquisador nem o paciente saibam qual participante pertence a qual grupo: Os comprimidos e as embalagens eram esteticamente iguais, sendo identificados somente por um QR code. Para garantir a aleatoriedade na escolha dos pacientes foi utilizado o programa Random Allocation Software® para gerar sequências alfanúmericas e atribuí-las a amitriptilina ou placebo. Cada sequência alfanumérica foi atribuída para um QR code único correspondendo a amitriptilina ou placebo. A tabela de correspondência de sequência, QR code e equivalente amitriptilina/placebo foi selada em um envelope e só foi aberta para a redação deste trabalho.

O estudo foi realizado com pacientes do Hospital de Trauma Dom Luiz Gonzaga Fernandes, Campina Grande-PB e no Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC), Campina Grande-PB, ambos autorizados pelos respectivos Centros de Pesquisa.

Os pacientes foram incluídos no estudo no período de Setembro de 2013 até Agosto de 2014.

Os pacientes escolhidos para o projeto deveria responder positivamente a todos os critérios abaixo:

1. Será submetido a cirurgia em membro inferior em nível de tornozelo ou superior.
2. A cirurgia será realizada entre 8h e 48h após o uso da amitriptilina/placebo
3. Paciente é capaz de responder as perguntas corretamente e com clareza
4. Paciente concorda em participar do estudo
5. Possui telefone para contato

Foram excluídos do projeto:

1. Pacientes com contraindicações para amitriptilina:
 - a. hipersensibilidade à amitriptilina,
 - b. uso concomitante de inibidor de monoamina oxidase – IMAO,
 - c. pacientes com arritmia cardíaca,
 - d. infarto do miocárdio ou AVE a menos de 3 meses,
 - e. retenção urinária,
 - f. pacientes que possuam lesão em órgão-alvo grave
 - g. ou glaucoma
2. Já realizou cirurgia de amputação no mesmo membro
3. Já faz uso de amitriptilina

Se o paciente estivesse de acordo com os critérios de inclusão e exclusão seria aplicado a Escala Visual Analógica (EVA) associada a Escala Numérica de dor (END) e a Escala de faces de dor (EFD), na qual o paciente iria marcar seu nível de dor. Conforme figura abaixo:



No caso das escalas apresentadas, o paciente marca o nível da sua dor, portanto, essas escalas são usadas para apenas um aspecto da dor: a intensidade (HAWKER et al., 2011).

Inicialmente foi tentado aplicar o Questionário de McGill, um questionário que além de abordar a intensidade da dor, tenta caracterizar a dor. São 20 perguntas com em média 4 descritores (tremor, choque, em pontada, frio, congelado, em brasa e diversos outros), contudo, o questionário mostrou-se muito complexo para a faixa etária dos pacientes que participaram do estudo (comumente superior a 60 anos) e para o nível de escolaridade (grande parte dos pacientes eram analfabetos) e por isso não foi utilizado no projeto.

Também foi tentado dosar as interleucinas séricas pró-inflamatórias (TNF- alfa, IL-6 e IL-2) desses pacientes como uma maneira de medir o grau de inflamação assim como a dor, contudo a dificuldade na liberação do material pelos laboratórios acabou inviabilizando esse método de análise.

Após a aplicação das escalas de dor, o paciente recebia em mãos um envelope com a amitriptilina/placebo e fazia uso uma vez por dia, durante três dias, sendo o primeiro na noite anterior à cirurgia. Contudo, devido à idade avançada dos pacientes e a constante troca de acompanhantes, a

quantidade de pacientes que interromperam o uso da medicação (e portanto saíram do estudo) se tornou prejudicial ao projeto, sendo então padronizado deixar a medicação com a enfermagem do hospital e adicionar a medicação à prescrição do paciente.

Após 24 horas da cirurgia, outra aplicação das escalas de dor era feita, o paciente continuava a fazer uso da amitriptilina até o terceiro dia quando, em geral, recebia alta com uma cópia da EVA, END e EFD a ser preenchido no 7º dia.

No 7º dia após a cirurgia, o pesquisador liga para o paciente e pede para que o mesmo, com a cópia das escalas na mão, avalie sua dor mais uma vez.

Devido à dor muitas vezes intensa, foi preconizado o uso de dipirona 1g 6 em 6 horas EV durante toda a internação do paciente. Em casos mais graves, foi utilizado analgesia de resgate com opióide morfina ou tramal, conforme disponibilidade no hospital. A necessidade de opióide de resgate foi monitorada para ajudar a classificar a intensidade da dor do paciente.

Os pacientes foram classificados também em dois grupos: neuropáticos ou isquêmicos, conforme a causa da necessidade de amputação, obedecendo a tabela criada pelo Ministério da Saúde que segue abaixo:

Neuropática	Isquêmicas
Indolor	Dolorosas ou indolores
Frequentemente plantares (ante pé – cabeças de metatarsos)	Frequentemente em dedos ou aspectos laterais – mediais dos pés
Calosidades presentes	Pele cianótica
Pele seca, rachaduras, fissuras	Unhas atrofiadas e micóticas
Veias dorsais dilatadas (shunts)	Margens irregulares
Hiperemia	Necrose seca
Pulsos presentes - amplos	Calos ausentes ou infrequentes
Deformidades	Palidez à elevação
Pé quente	Pulsos diminuídos ou ausentes
Sensibilidades alteradas	Snsibilidades preservadas
Reflexos diminuídos ou ausentes	Veias colabadas

Fonte: http://dab.saude.gov.br/docs/geral/pe_diabetico.pdf

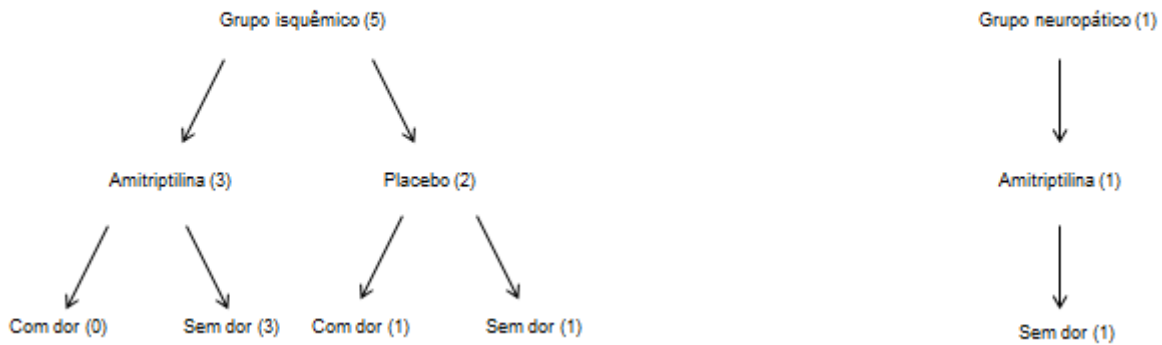
RESULTADOS E DISCUSSÕES

Foram vistos 34 pacientes ao total, somente 6 permaneceram até o final do estudo. Dos 34 iniciais, 6 foram excluídos por não fazer a medicação corretamente, 1 paciente morreu antes dos 07 dias, 1 foi para a UTI antes dos 7 dias, 8 foram excluídos porque sua cirurgia levou mais de 48h para ser realizada, 9 foram excluídos por não responderem ao telefone no 7º dia, 1 foi excluído devido à infecção do sítio cirúrgico no 7º dia, 1 decidiu abandonar o projeto, 1 já fazia uso de amitriptilina.

Os pacientes foram divididos em neuropáticos (1 paciente) e isquêmicos (5 pacientes). O grupo dos isquêmicos apresentou dor mínima de 7mm na EVA e máxima de 10mm, com mediana de 8.8mm. Enquanto que o grupo neuropático apresentou dor 2mm.

Após 24 horas da cirurgia somente um paciente isquêmico apresentou dor 1mm na EVA, o restante relatou dor 0. Esse resultado demonstra o quanto a cirurgia é resolutiva. O paciente que apresentou a dor fazia parte do grupo placebo. Conforme quadro abaixo:

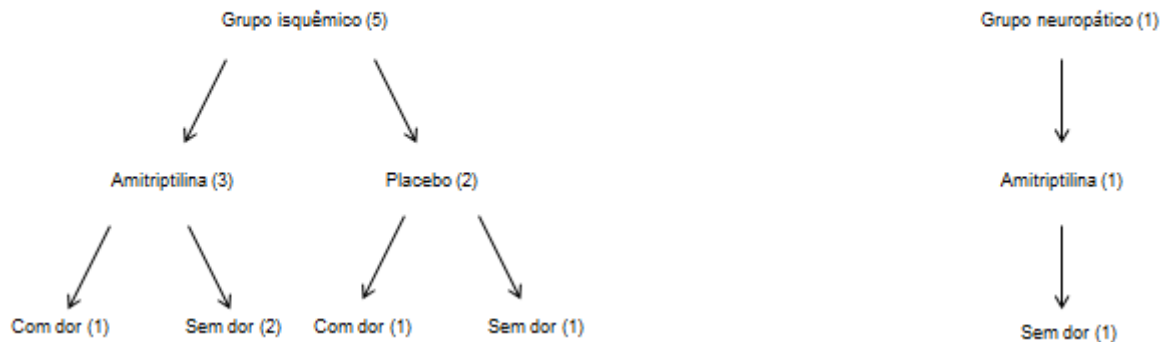
24 horas após cirurgia



A figura acima mostra que do grupo isquêmico com amitriptilina não houve dor no pós-operatório imediato, enquanto que no grupo placebo houve 1 paciente (50% do grupo placebo). Nota-se também que 100% dos pacientes em uso de amitriptilina não apresentaram dor no pós-cirúrgico.

No grupo dos pacientes isquêmicos o 7º dia após a cirurgia um dos pacientes em uso da amitriptilina relatou dor 3mm na EVA, enquanto que o paciente que sentia dor após 24 horas de cirurgia aumentou sua escala de dor de 1mm para 4mm na EVA. Conforme abaixo:

7 dias após cirurgia



No grupo placebo 50% dos pacientes isquêmicos permaneceram com dor, enquanto que no grupo amitriptilina 33% apresentaram dor.

O paciente neuropático não apresentou dor durante a internação nem após 7 dias decorridos da cirurgia.

Durante o pré-operatório foi necessário analgesia de resgate com opióide em dois dos cinco paciente isquêmicos, o estudo mostra que os pacientes que necessitaram de opióide foram os únicos dois pacientes que desenvolveram dor após o 7º dia de cirurgia, demonstrando que há uma relação entre intensidade da dor no pré operatório e surgimento da dor no pós operatório.

Infelizmente o número de pacientes que permaneceram no estudo foi muito baixo (apenas 6), apesar do razoável número de pacientes randomizados. Contudo, perdas nessas proporções são esperadas como foi evidenciados nos trabalhos de Nikolajsen (NIKOLAJSEN et al., 1997), no qual o autor randomiza mais de 150 pacientes para poder obter um grupo amostral de 60 pacientes, em um período superior a dois anos.

CONCLUSÃO

Tratar a dor do membro fantasma tem se mostrado em diversos estudos ineficaz contudo a prevenção da dor através de drogas preemptivas vem se mostrando uma alternativa mais viável e ainda pouco estudada.

Infelizmente devido ao número de participantes do estudo ser muito pequeno, não se pode obter conclusões significativas sobre o uso de amitriptilina na prevenção da dor do membro fantasma ($p > 0,05$). Somente com um grupo amostral maior seria possível determinar se a amitriptilina possui efeito protetor quando comparado ao placebo e para isso é necessário mais pacientes e, conseqüentemente, mais tempo para captar os pacientes ao estudo.

AGRADECIMENTOS

O presente trabalho foi realizado com o apoio do CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – Brasil), PIBIC e produtividade em pesquisa;

Ao Hospital de Trauma Dom Luiz Gonzaga Fernandes, Campina Grande-PB e ao Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC), Campina Grande-PB.

Ao meu orientador Homero Gustavo Correia Rodrigues, ao Professor Alexandre Magno da Nóbrega Marinho e ao Dr. Cristiano Carneiro da Cruz Barbosa, ajudas indispensáveis para a realização desse projeto.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BACH, S.; NORENG, M. F.; TJÉLLDEN, N. U. Phantom limb pain in amputees during the first 12 months following limb amputation, after preoperative lumbar epidural blockade. **Pain**, v. 33, n. 3, p. 297-301, jun. 1988.

DHARMSHAKTU, P.; TAYAL, V.; KALRA, B. S. Efficacy of antidepressants as analgesics: a review. **Journal of clinical pharmacology**, v. 52, n. 1, p. 6-17, jan. 2012.

GOTO, T. Preemptive analgesia. **Masui The Japanese journal of anesthesiology**, v. 46 Suppl, n. 4, p. S179-S180, 1997.

HAWKER, G. A et al. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF. **Arthritis care & research**, v. 63 Suppl 1, n. November, p. S240-52, nov. 2011.

JENSEN, T. S. et al. Phantom limb, phantom pain and stump pain in amputees during the first 6 months following limb amputation. **Pain**, v. 17, n. 3, p. 243-56, nov. 1983.

KNOTKOVA, H. et al. Current and future options for the management of phantom-limb pain. **Journal of pain research**, v. 5, p. 39-49, jan. 2012.

MENELAOS KARANIKOLAS, DIAMANTO ARETHA, IOANNIS TSOLAKIS, GEORGIA MONANTERA, PANAGIOTIS KIEKKAS, SPYROS PAPADOULAS, ROBERT A. SWARM, K. S. F. Optimized Perioperative Analgesia Reduces Chronic Phantom Limb Pain Intensity, Prevalence, and Frequency. n. 5, 2011.

NIKOLAJSEN, L. et al. Randomised trial of epidural bupivacaine and morphine in prevention of stump and phantom pain in lower-limb amputation. **Lancet**, v. 350, n. 9088, p. 1353-7, 8 nov. 1997.

NIKOLAJSEN, L.; JENSEN, T. S. Phantom limb pain. **British journal of anaesthesia**, v. 87, n. 1, p. 107-16, jul. 2001.

ROBINSON, L. R. et al. Trial of amitriptyline for relief of pain in amputees: results of a randomized controlled study. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, v. 85, n. 1, p. 1-6, jan. 2004.

TAVARES, D. M. DOS S. et al. Perfil de clientes submetidos a amputações relacionadas ao diabetes mellitus. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 62, n. 6, p. 825-830, dez. 2009.

VAHEDI, P.; MOHAJERNEJADFARD, Z. Does Single Dose Preemptive Amitriptyline or Gabapentin Reduce Remaining Leg Pain After Single Level Lumbar Discectomy ? A Randomised Clinical Trial with Placebo Control Figure-1. v. 2, n. 1994, 2010.

VAHEDI, P.; SALEHPOUR, F. Single Dose Preemptive Amitriptyline Reduces Postoperative Neuropathic Pain After Lumbar Laminectomy and Discectomy: A Randomized Placebo-controlled. **Pain**, v. 20, n. 3, p. 151-158, 2010.

WILDER-SMITH, C. H.; HILL, L. T. Postamputation Pain and Sensory Changes in Treatment-. n. 3, p. 619-628, 2005.