

Tricíclicos antidepressivos. Seu uso em odontologia no tratamento da dor orofacial

Antidepressing tricycal, its uses in dentistry in the treatment of orofacial pain

Rejane Nunes*
Eleutério Araújo Martins**

A dor humana é uma experiência desagradável, que conta também com um elemento afetivo e, por isso, não surpreende que os antidepressivos venham sendo usados como parte da abordagem terapêutica à esse problema complexo. Entretanto, também há indicações para que se possa supor que eles tenham propriedades analgésicas, independentes de seus efeitos psicológicos.

Uma série de mecanismos podem explicar a eficácia dos tricíclicos antidepressivos terciários (TCAD) e/ou dos inibidores da monoamino-oxidase (IMAO) em variadas condições dolorosas.

Em experiências clínicas, com controle científico adequado, a grande maioria dos pacientes com coexistência de dor crônica e depressão, obtiveram alívio de ambas as condições com uma terapêutica de IMAO ou TCAD.^{1,2} É importante o fato de que uma desordem depressiva anterior ou coincidente com o desencadeamento de uma dor crônica atípica, permite um prognóstico muito melhor a uma terapia com IMAO ou TCAD do que em casos em que a depressão foi posterior ao desencadeamento da dor.³

Há evidência científica para sugerir a existência de uma ação analgésica dos TCAD e dos IMAO que não é decorrente de uma ação antidepressiva. O estabelecimento de

analgesia com TCAD em estados de dor crônica é mais rápido do que o aparecimento usual do efeito antidepressivo em pacientes clinicamente em depressão (3 a 7 dias contra 14 a 21 dias)^{4,5}. Também o alívio da dor crônica foi comprovado, mesmo na ausência de uma resposta antidepressiva.⁶

Os TCADs administrados com precisão (minutos e horas) aumentam os níveis sinápticos de dopamina, noradrenalina ou serotonina⁷. Experiências com fármacos, comparando diversos TCADs usados em pacientes com dor crônica, indicam uma melhor ação para as drogas serotoninérgicas⁸, apesar de que há evidência de que podem estar envolvidos mecanismos noradrenérgicos, no mínimo em casos em que a dor e a depressão coexistem⁹.

As propriedades analgésicas dos antidepressivos também tem sido atribuídas a efeitos fisiológicos não específicos como, por exemplo, sedação, ansiedade diminuída, relaxamento muscular e ciclos de sono restaurados. Estes efeitos, de per si, não parecem suficientes para explicar a superioridade dos TCADs sobre ansiolíticos mais poderosos, como as benzodiazepinas, no alívio das dores crônicas. Também é importante lembrar que os efeitos anti-inflamatórios dos TCADs foram comprovados em experiências com

dor crônica utilizando ratos artrtríticos^{10,11}.

Não parece haver indicação dos TCADs em casos de dor aguda. Nem a amitriptilina ou a desipramina, administradas por 7 dias, se mostraram melhores do que o placebo para aliviar dores dentárias pós-operatórias. No tratamento da neuralgia pós-herpética, a utilização de TCAD promoveu alívio de bom a excelente em 9 entre 15 pacientes¹². Convém lembrar, porém, que alguns pacientes só começam a apresentar melhoras após meses de terapia com TCADs.

Nas últimas duas décadas os TCADs assumiram um papel importante no tratamento de pacientes com dor. Eles podem ser usados em pacientes que apresentam um amplo leque de condições dolorosas. Eles tiveram o seu uso bastante aumentado devido ao fato de que, em doses necessárias para o controle da dor, a toxicidade é um problema muito raro, e os efeitos secundários desagradáveis, como boca seca, constipação e tontura são bem tolerados pela maioria dos pacientes. Tanto a imipramina como a amitriptilina tem uma ação sedante apreciável. Devi-

* Prof. Regente Disciplina de Oclusão
— FOPA-UFRGS

** Prof. Titular, Dr.

do ao fato de que os pacientes com dor crônica muitas vezes tem insônia, a sedação pode ser de grande ajuda. Assim, a medicação deve ser administrada na hora de dormir, tanto para induzir o sono como para evitar sonolência durante o dia. Quem sabe o aspecto mais importante é que, como os TCADs não produzem euforia e como não há problemas de tolerância com o uso prolongado, o abuso das drogas não constitui problema.

Há estágios e ciclos de sono denominados de arquitetura do sono. Admitem-se dois tipos de sono: MRO (movimento rápido dos olhos) e NMRO (não movimento rápidos dos olhos). Na fase NMRO, particularmente sua fase delta há características de um estado metabólico baixo, estável, com um ritmo cardíaco e pressão arterial mínimos nas 24 horas¹³.

Os tricíclicos antidepressivos diminuem o número de vezes de despertar durante o sono, aumentam o tempo gasto no sono delta e diminuem, marcadamente, o tempo gasto no sono com MRO. Especialmente com amitriptilina o ritmo alfa é suprimido¹⁴.

Dor miofascial (síndrome de fibrosite)

A diminuição do sono delta demonstrou causar, nos pacientes, desconforto e a presença de sintomas que lembram a fibrosite, como por exemplo, sensibilidade muscular e sensibilidade aumentada à dor. O benefício dos TCADs no tratamento de síndromes miofasciais de dor é, presumivelmente, devido à sua capacidade de aumentar a porcentagem relativa do sono delta.¹⁵

Parece certo que a dor crônica determina a diminuição do nível de serotonina no cérebro, especialmente na área do núcleo dorsal da rafe. Esta depleção de serotonina parece ser responsável pela aparente inatividade dos opiáceos na analgesia em do-

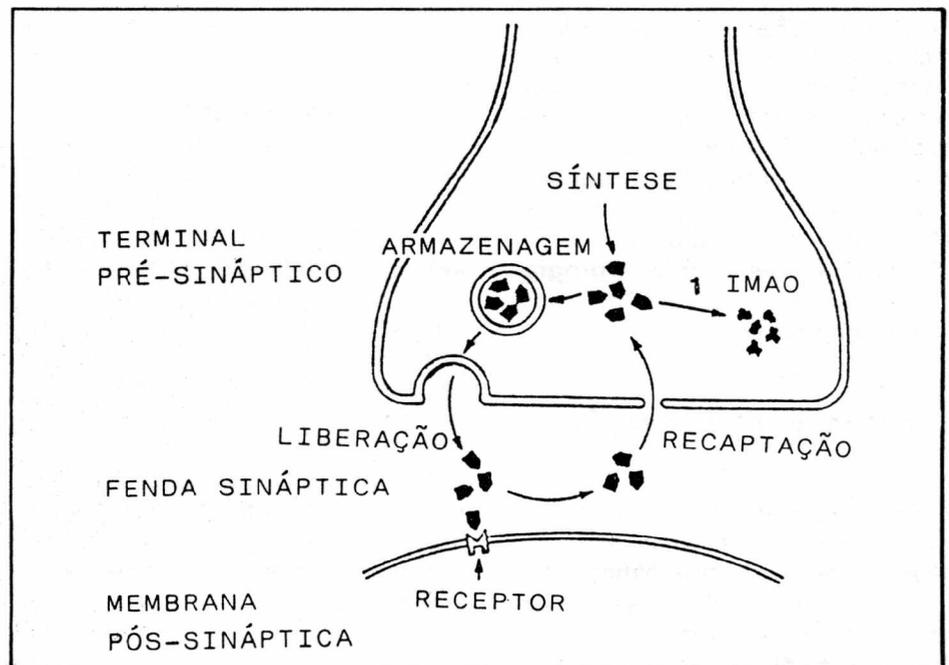
res crônicas, o aumento da dor com a cronicidade, a associação de depressão com a dor crônica, e a capacidade dos TCADs em reverter os sintomas da dor crônica. Tratamentos com benzodiazepinas são contraindicados em estados de dor crônica e síndromes de fibrosites, devido ao fato de que essas drogas inibem a liberação de serotonina e, teoricamente, podem também aumentar a percepção da dor¹⁶.

Se bem não completamente elucidados, os mecanismos de ação dos TCADs parecem ser o de: 1. — Bloquear a recaptação de neurotransmissores, como epinefrina e serotonina, da fenda sináptica para dentro do terminal pré-sináptico (ver figura 1); 2. — Atuar como inibidor das atividades enzimáticas de monoamino oxidase, e 3. — Ter alguma atuação

no SNC pois a injeção de doses mínimas de TCADs diretamente no cérebro, inibe as respostas nociceptivas¹⁷.

Estudos demonstraram que, aumentando a ação sináptica das aminas biogênicas, se produz analgesia; tanto a serotonina como a noradrenalina estão aparentemente envolvidas, porque antagonistas de qualquer das duas bloqueiam parcialmente a ação antinociceptiva dos tricíclicos¹⁸. Clinicamente os TCADs se mostram efetivos no alívio dos sintomas relacionados com as dores crônicas, incluindo-se aí a dor crônica orofacial¹⁹. Os TCADs também se mostraram eficazes no tratamento da nevralgia pós-herpética, cefalgia por contração muscular, dores artríticas e enxaquecas, podendo também ter ação em cer-

FIGURA Nº 1



Os neurotransmissores, incluindo serotonina e noroepinefrina, são sintetizados no terminal e armazenados em vesículas. Quando o terminal é despolarizado, a vesícula se funde com a membrana terminal e libera o transmissor na fenda sináptica, onde ele se combina o receptor, na membrana pós-sináptica, para produzir a ação biológica. A ação de transmissor se esgota, principalmente, por sua remoção da fenda sináptica pela recaptação para o terminal sináptico. Os tricíclicos antidepressivos bloqueiam esta fase do processo.

Após a recaptação, o transmissor, ou é levado às vesículas, para armazenamento e liberação posterior, ou é metabolicamente degradado (1) por inibidores da monoamino oxidase (IMAO). Os inibidores da MAO também podem ter alguma ação analgésica.

(Adaptado de FIELDS, L.H.. PIN. McGraw-Hill Book Co. 1987, p.295).

tos casos de síndromes de dor de deaferentação²⁰.

Bruxismo noturno

Anteriormente avaliado como uma disfunção dentral o bruxismo noturno foi identificado como sendo uma reação autonômica de despertar, desencadeada por uma alteração (mais superficial) do sono²¹. Outras manifestações autonômicas que acompanham o bruxismo noturno incluem vasoconstrição dos dedos, taquicardia, alterações no potencial da pele e ondas alfa, indicativas de alterações no sono mais leve²¹.

Pacientes com bruxismo noturno que tem queixas de severas dores miofasciais e problemas de ATM parecem exercer a atividade durante o sono com MRO, enquanto aqueles com sintomas menos severos tendem a exercer a atividade, principalmente nos estágios NMRO²². Atualmente se pensa que uma desordem no metabolismo da serotonina pode ser um fator determinante da dor miofascial (fibrosite, fibromialgia), desordens do sono NMRO, dor crônica, bruxismo noturno e depressão, além de eventualmente influenciar os geradores centrais de programas do cérebro, responsáveis pela mastigação rítmica²³.

Dosagem e administração:

Tanto a imipramina como a amitriptilina tem similitude em suas dosagens, meia-vida plasmática, efeitos colaterais e toxicidade. Não há dados confiáveis, no momento, para indicar a preferência por qualquer dos dois. O melhor, sempre, é iniciar com uma dose bem baixa, principalmente em pacientes acima de 60 anos. Na

administração da amitriptilina, uma dose inicial de 10 mg, é recomendável. Essa dose pode ser aumentada a cada dia seguinte de mais de 10 mg. O aumento gradativo das doses diminui os efeitos colaterais. Devido ao fato que tanto a imipramina como a amitriptilina tem uma grande meia-vida no plasma, podem ambos ser ministrados em uma única dose diária. Devido ao fato que ambas as drogas são sedantes, o melhor é que sejam administradas na hora de dormir. Esse efeito sedante é, na realidade, um fator desejável para muitos pacientes cuja dor é freqüentemente mais severa à noite, e causa de insônia. Em alguns casos a droga não é eficaz nas doses usadas para analgesia e então a dose pode ser aumentada até atingir efeito anti-depressivo, mas nesse caso, somente por médicos que tenham tido treinamento específico no diagnóstico e tratamento da depressão, e foge totalmente do campo da odontologia. De uma maneira geral pode-se dizer que parece haver uma janela terapêutica para uma analgesia com TCADs acima e abaixo da qual o benefício terapêutico se perde. Conforme antes citado uma dose inicial de 10 ou até de 25 mg na hora de dormir parece ser a atitude mais correta, podendo a dose ser aumentada gradualmente²⁴. Pacientes não deprimidos, com dor de cabeça de contração muscular, bruxismo noturno e queixas músculo-esqueléticas associadas a distúrbios do sono reagem bem a essas baixas dosagens (10 a 25 mg à noite). No tratamento da dor facial crônica os pacientes respondem à amitriptilina ministrada em doses similares àquelas usadas no tratamento da cefaleia de tensão e enxaqueca²⁵.

Efeitos colaterais

Efeitos tóxicos dos TCADs são re-

lativamente comuns e sua prevalência pode ser de até 5%. As reações podem incluir boca seca e gosto metálico, constipação, tontura, taquicardia, palpitações, visão turva e retenção urinária. Os TCADs devem ter seu uso evitado em pacientes com glaucoma, e no período pós enfarte do miocárdio. Eles potenciam a ação do álcool e, provavelmente, de outras drogas sedantes. Outro cuidado a ser tomado é devido ao fato de que os TCADs podem potenciar também os efeitos cardiovasculares da epinefrina (pela inibição da recaptação) e assim, cordões contendo epinefrina usados para retração gengival não devem ser usados em pacientes que estejam usando TCADs. Além de todas as indicações anteriormente citadas, os TCADs são de grande ajuda para condições como neuropatias dolorosas que não respondem a agentes anti-inflamatórios não esteróides, a outra maior classe de drogas comumente usadas no tratamento da dor crônica²⁶.

Conclusão

Os tricíclicos antidepressivos, especialmente a amitriptilina, tem eficiência terapêutica documentada no tratamento de inúmeras dores orofaciais. Aí se incluem cefaléias vasculares, cefaléias de contração muscular, dores crônicas oro-faciais, síndromes de dor facial psicogênica e desordens do sono, desencadeantes de fibromialgia e bruxismo noturno.

A incorporação dos tricíclicos antidepressivos em uma terapia de dor orofacial pode servir para prevenir a realização de procedimentos cirúrgicos e dentários que, além de serem na maior parte dos casos, desnecessários, não apresentam nenhum resultado positivo.

Referências Bibliográficas

1. HAMEROFF, S.R., WEISS, J.L., LERMAN, J.C., et al. **Doxepin effects on chronic pain and depression: a controlled study.** *Journal of Clinical Psychiatry*; 45:45-52, 1984.
2. WATSON, C.P.N., EVANS, R.J., REED, K., et al. **Amitriptyline versus placebo in postherpetic neuralgia.** *Neurology*, 32:671-673. 1982.
3. BRADLEY, J.J. **Severe localized pain associated with the depressive syndrome.** *British Journal of Psychiatry*; 109:741-745; 1963.
4. MONCKS, R.C. **Psychopharmacological management of post myocar depression and anxiety.** *Canadian Family Physician*; 27:1117-1121, 1981.
5. LEVINE, J.D., GORDON, N.C., SMITH, R., et al. **Desipramine enhances opiate postoperative analgesia.** *Pain*; 27:45-49, 1986.
6. WARD, N., BOKAN, J.A., PHILLIPS, M., et al. **Antidepressants inconcomitant chronic back pain and depression: doxepin and desipramine compared.** *Journal of Clinical Psychiatry*; 45:54-59; 1984.
7. MONCKS, R.C., & MERSKEY, H. **Psychotropic drugs.** Chapter 49:702-721. In WALL, P.D. & MELZACK, R. **Textbook of Pain.** Churchill Livingstone, New York, XXII + 1064 pgs. 1989.
8. CARASSO, R.L. **Clomipramine and amitriptyline in the treatment of severe pain.** *International Journal of Neuroscience*; 9:191-194; 1979.
9. WARD, N.G., BLOOM, V.L., FAWCETT, J., et al. **Urinary 3-methoxy-4-hydroxyphenylethylene glycol in the prediction of pain and depression relief with doxepin: preliminary findings.** *Journal of Nervous and Mental Disease*; 171:55-58, 1983.
10. BUTLER, S.H., WEIL-FUGAZZA, J., GODEFROY, F., et al. **Reduction of arthritis and pain behavior following chronic administration of amitriptyline or imipramine in rats with adjuvant-induced arthritis.** *Pain*; 23:159-175; 1985.
11. GODEFROY, F., BUTLER, S.H., WEIL-FUGAZZA, J., et al. **Do acute or chronic tricyclic antidepressants modify morphine antinociception in arthritic rats?** *Pain*, 25:233-244; 1986.
12. WATSON, C.P.N., & EVANS, R. J. **A comparative trial of amitriptyline and zimelidine in post-herpetic neuralgia.** *Pain*; 23:387-394; 1985.
13. MANCIA, G., & ZANCHETTI, A. **Cardiovascular regulation during sleep.** In: OREM, J., & BARNES, C.D., EDS. **Physiology in sleep.** New York, Academic Press pp. 2-56, 1981.
14. GOODMAN, L.S., GILMAN, A. G. **The pharmacologic basis of therapeutics.** Ed. 7th., New York, Macmillan, pp. 413-422, 1985.
15. WARE, J.C. **Tricyclic antidepressants in the treatment of insomnia.** *Journal of Clinical Psychiatry*; 44:25-28; 1983.
16. HENDLER, N. **The anatomy and psychopharmacology of chronic pain.** *Journal of Clinical Psychiatry*; 43:15-22; 1982.
17. SPIEGEL, K., KALB, R., PASTERNAK, G.W. **Analgesic activity of tricyclic antidepressants.** *Annals of Neurology*. 3:462-465; 1983.
18. TAIWO, Y.O., FABIAN, A., PAZOLES, C.J. et al. **Potentiation of morphine antinociception by monoamine reuptake inhibitors in the rat spinal cord.** *Pain*; 21:329-337; 1985.
19. SHARAN, Y., SINGER, E., SCHMIDT, E., et al. **The analgesic effect of amitriptyline on chronic facial pain.** *Pain*; 31:199-209; 1987.
20. GANGAROSA, L.P., & MAHAN, P. E. **Pharmacologic management of TMJ-MPDS.** *Ear, Nose Throat Journal*; 61:670-678; 1982.
21. SATOH, T., & HARADA, Y. **Electrophysiological study on tooth grinding during sleep.** *electroencephalography and Clinical-Neurophysiology*; 35:267-275; 1973.
22. WARE, J.C., & RUGH, J.D. **Destructive bruxism: sleep stage relationship.** *Sleep*, 2:172-181; 1988.
23. GREGG, J.M. **Central nervous system factors in myofascial pain dysfunction syndrome.** *Journal of Alabama Dental Association*; 62:22-25; 1978.
24. CLIFFORD, D.B. **Treatment of pain with antidepressants.** *American Family Physician*; 31:181-184, 1985.
25. SHARAV, Y., SINGER, E., SCHMIDT, E., et al. **The analgesic effect of amitriptyline on chronic facial pain.** *Pain*, 31:199-209; 1987.
26. FIELDS, H.L. **Pain,** MacGraw-Hill Book Company, Toronto, XIV + 353 pag. - pag. 297; 1987.