

Morfina peridural para tratamento de dor crônica em paciente com polineuropatia periférica e síndrome DRESS. Relato de caso

Epidural morphine for chronic pain in a patient with peripheral neuropathy and DRESS syndrome. Case report

Julie Azevedo Araújo Valente¹, Bárbara Caroline Siqueira¹, Marcelo de Jesus Martins¹, Antonio Argolo Sampaio Filho¹

DOI 10.5935/2595-0118.20220041-pt

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: Neuropatia periférica é uma condição rara, de etiologia multifatorial. Dormência, parestesia, redução de força muscular e dor neuropática são sintomas comuns. O tratamento consiste em uso de anticonvulsivantes e antidepressivos. O objetivo deste estudo foi relatar o caso de dor crônica refratária a diversas terapias de uma paciente com contraindicação absoluta para uso de todos os fármacos anticonvulsivantes e antidepressivos.

RELATO DO CASO: Paciente do sexo feminino, 40 anos, com história de neuralgia do trigêmeo abordada previamente com cirurgia, com cefaleia occipital crônica refratária à radiofrequência e polineuropatia bilateral T4 sensorial e motora após meningite viral. No curso do tratamento, apresentou grave farmacodermia (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms* - Síndrome DRESS) após o uso de carbamazepina e outros anticonvulsivantes, além de reação alérgica a todos analgésicos e opioides, exceto morfina. Optou-se por analgesia teste por via peridural, durante 5 dias, com *bolus* intermitentes e diários de morfina para avaliação de possibilidade de implante de bomba de morfina.

CONCLUSÃO: O teste foi considerado bem-sucedido e a paciente encaminhada para neurocirurgia. No seguimento de 6 meses após implante de bomba por via subaracnoidea, esta estratégia se mostrou eficaz no controle da dor secundária à polineuropatia.

Descritores: Analgesia, Hipersensibilidade, Morfina, Neuralgia do trigêmeo, Peridural, Polineuropatias, Trigeminal neuralgia.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Peripheral neuropathy is a rare condition with many etiologies. Common symptoms are numbness, paresthesia, weakness and neuropathic pain. Treatment consists in first-line agents such as anticonvulsants and some antidepressants. The aim of this study was to report a case of chronic pain refractory to several therapies in a patient with absolute contraindication to the use of all anticonvulsants and antidepressants drugs.

CASE REPORT: Female patient, a 40-year-old treated for trigeminal neuralgia with decompression that developed chronic occipital pain refractory to radiofrequency and onset of transient and bilateral T4 sensory and motor polyneuropathy after viral meningitis. In addition, she showed a severe pharmacodermia (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*- DRESS Syndrome) after using carbamazepine and other anticonvulsants, as well as allergy to all analgesics and opioids except morphine. Epidural puncture with insertion of a catheter was performed aiming at a 5-day test through intermittent epidural morphine bolus to assess the possibility of morphine pump implantation.

CONCLUSION: The test was successful and the patient referred to the neurosurgery team. At the 6-month follow-up after the insertion of the morphine intrathecal pump, the strategy has proven to be effective in controlling pain secondary to polyneuropathy.

Keywords: Analgesia, Drug hypersensitivity, Epidural, Morphine. Peripheral nervous system diseases. Syndrome. Trigeminal neuralgia.

Julie Azevedo Araújo Valente – <https://orcid.org/0000-0001-7417-9961>;
Bárbara Caroline Siqueira – <https://orcid.org/0000-0002-0180-7629>;
Marcelo de Jesus Martins – <https://orcid.org/0000-0003-2915-3003>;
Antonio Argolo Sampaio Filho – <https://orcid.org/0000-0001-9291-6670>.

1. Instituto D'OR de Pesquisa e Ensino, Hospital São Rafael, Salvador, BA, Brasil.

Apresentado em 25 de janeiro de 2022.

Aceito para publicação em 13 de setembro de 2022.

Conflito de interesses: não há – Fontes de financiamento: não há.

DESTAQUES

- Trata-se de relato de caso de uma paciente portadora de quadro alérgico raro e potencialmente fatal, a Síndrome DRESS, e neuropatia periférica refratária;
- Morfina por via peridural e posteriormente por via subaracnoidea foi utilizada com controle satisfatório da dor, um tratamento não considerado de primeira linha;
- Discussão sobre o mecanismo de ação de opioides por via peridural e subaracnoidea em neuropatias.

Correspondência para:

Julie Azevedo Araújo Valente

E-mail: juliczvalente@gmail.com

© Sociedade Brasileira para o Estudo da Dor

INTRODUÇÃO

A neuropatia periférica inclui todas as condições que têm como consequência lesões do sistema nervoso periférico e é melhor categorizada pela localização da lesão do nervo¹. A polineuropatia simétrica distal, a mononeuropatia e a radiculopatia lombar/cervical são as neuropatias periféricas mais comuns². Os fármacos de primeira linha incluem anticonvulsivantes que bloqueiam o canal pré-sináptico de cálcio e assim diminuem a transmissão nociceptiva, antidepressivos tricíclicos ou inibidores seletivos de recaptação de serotonina-norepinefrina. Os fármacos de segunda e terceira linhas incluem analgésicos opioides³.

Estes fármacos são eficazes para a dor neuropática, mas têm um perfil de risco mais alto a longo prazo e só devem ser usados em pacientes cuidadosamente selecionados com objetivos pré-definidos relacionados a funcionalidade e alívio da dor⁴. Quando há contraindicação para anticonvulsivantes e antidepressivos, o tratamento da dor neuropática torna-se um desafio. A reação farmacológica com eosinofilia e a síndrome de sintomas sistêmicos (DRESS) é uma reação de hipersensibilidade induzida por fármacos raros, complexa e potencialmente ameaçadora, que frequentemente inclui erupção da pele, anormalidades hematológicas (eosinofilia, linfocitose atípica), linfadenopatia e envolvimento de órgãos internos. É uma reação cutânea adversa severa aos fármacos cujo diagnóstico e gerenciamento exigem o envolvimento de vários especialistas⁵.

A reatividade cruzada entre fármacos anticonvulsivantes aromáticos (fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, oxcarbazepina, lamotrigina) é bem documentada, variando entre 40% e 80%⁵. Estes agentes devem ser evitados como terapia farmacológica antiepiléptica, assim como os antidepressivos tricíclicos, principalmente a amitriptilina⁵. Fármacos anticonvulsivantes não aromáticos (gabapentina, topiramato, pregabalina e ácido valproico) são, em geral, consideradas alternativas seguras⁵.

O presente relato de caso descreveu uma condição de dor refratária a várias terapias em uma paciente com contraindicação absoluta ao uso de todos os anticonvulsivantes e antidepressivos. A paciente foi efetivamente tratada com morfina peridural e bomba subaracnoidea posteriormente.

RELATO DE CASO

A lista de verificação CARE (*Case Report*) foi usada para relatar as informações do texto, reduzindo o risco de enviesamento e aumentando a transparência⁶.

Este relato de caso foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CAAE: 59617522.4.0000.0048). A paciente era uma mulher de 40 anos, com história de neuralgia do trigêmeo (tratada com sucesso pela descompressão do nervo trigêmeo), que desenvolveu dor occipital crônica refratária à radiofrequência e também apresentou meningite viral, com o início de polineuropatia transitória e bilateral T4 sensorial e motora (diagnosticada como polineuropatia crítica). O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), foi obtido da paciente.

O exame neurológico encontrou tetraparesia com grau de força muscular IV, hipoestesia no padrão de luva-bota, alodínia occipital, hipopalestesia distal e teste negativo de Romberg. A ressonância magnética (RM) cranial mostrou uma alça vascular em estreita relação com o nervo trigêmeo e ausência de lesões parenquimatosas. Os únicos achados importantes RM da coluna foram pequenos hemangiomas em C6, T1, T8 e L4. Hiperproteinorraquia foi encontrada no exame de líquido.

A paciente apresentava grave farmacodermia e síndrome de DRESS com carbamazepina e outros anticonvulsivantes, além de alergia a todos os analgésicos e opioides, exceto morfina. Ela estava usando morfina de liberação programada a cada 12 horas, 30 mg, por via oral, sem melhora dos sintomas dolorosos.

A paciente foi hospitalizada para analgesia de teste por meio de *bolus* de morfina peridural intermitente durante 5 dias para avaliar a

possibilidade de implante de bomba de morfina. A punção venosa foi realizada e o monitoramento foi realizado por eletrocardiograma, oximetria de pulso e pressão arterial média não-invasiva contínuos. A punção peridural foi realizada com a paciente na posição lateral esquerda no espaço L2-L3 usando uma agulha Tuohy 18G e a técnica de perda de resistência ao ar. Como dose de teste, foram usadas 6 mL de solução salina associada a 2 mg de morfina.

Em seguida, o cateter foi introduzido aproximadamente 3 cm na posição cefálica. Um *bolus* de morfina foi realizado diariamente, na dose de 2 mg e, no terceiro dia de administração, a escolha foi aumentar a dose para 2,4 mg. No quinto dia, a paciente havia relatado melhora completa dos sintomas nos membros inferiores e 70% de melhora na dor de cabeça occipital, e o cateter foi removido. O teste de morfina peridural foi satisfatório, e a paciente foi encaminhada à equipe de neurocirurgia para agendar a bomba de morfina subaracnoidea.

DISCUSSÃO

A analgesia peridural com morfina tem sido utilizada para o tratamento da dor relacionada a várias etiologias e há vários estudos sobre seus resultados e complicações⁷. Há poucos estudos, no entanto, que defendem o uso da morfina peridural no tratamento da dor neuropática secundária às polineuropatias. Modelos animais de dor neuropática mostram uma diminuição relativa do número de receptores de opioides no corno dorsal da medula espinhal ipsilateral ao local da lesão nervosa⁸. Isto provavelmente reflete a perda de função de fibras aferentes primárias não mielinizadas terminando nas lâminas 1-2, onde seus terminais pré-sinápticos normalmente expressam uma alta densidade de receptores opioides mu e delta⁸. Esta mudança no número de receptores está associada a uma redução significativa das ações anti-nociceptivas da morfina administrada via espinhal⁸.

Estudos em ratos mostraram que a morfina reduziu a alodínia em um modelo de dor neuropática quando administrada por via sistêmica e intracerebroventricular, mas não por via subaracnoidea⁸. A morfina atuando em um nível supraespinhal exerce seus efeitos ativando vias inibitórias descendentes e influenciando o processamento nociceptivo em nível supraespinhal, tais como áreas talâmicas e corticais⁸.

Interpretar os resultados dos opioides administrados por via peridural é complexo devido à incerteza sobre até que ponto a analgesia resultante é uma consequência da ação supraespinhal ou espinhal. Um estudo de caso com voluntários saudáveis avaliou o efeito analgésico da morfina peridural no território do trigêmeo e concluiu que alguns tipos de dor podem ser atenuados até o nível supraespinhal após a administração peridural lombar de morfina⁹.

A neuropatia periférica está entre os problemas neurológicos mais comuns encontrados pelos clínicos de cuidados primários, mas pode ser um desafio reconhecer e avaliá-la devido a suas muitas formas e apresentações¹⁰. Neste caso, a paciente apresentava neuralgia do trigêmeo que já havia sido abordada cirurgicamente com descompressão, mas evoluiu com dor de cabeça occipital crônica refratária após radiofrequência. Além disso, ela apresentou polineuropatia bilateral simétrica nos membros inferiores, com um episódio transitório de mielite em T4 e uma deficiência sensorial e motora transitória após um episódio de meningite viral¹⁰.

Em relação às terapias farmacológicas na dor neuropática, os antidepressivos tricíclicos, os inibidores de recaptação da serotonina-norepinefrina e gabapentinoides são recomendados como tratamentos de primeira linha, e a carbamazepina e a oxcarbazepina são os medicamentos de primeira linha na neuropatia do trigêmeo¹¹. No entanto, esta paciente apresentava contraindicação para o uso de anticonvulsivantes após apresentar reação alérgica grave e potencialmente fatal em uma de suas hospitalizações. A reação com eosinofilia e sintomas sistêmicos a distingue de outras reações aos fármacos porque a reativação viral caracteristicamente segue o início da doença.

A doença geralmente começa abruptamente com exantema maculopapular com febre de >38 °C, de 2 a 3 semanas após a introdução do fármaco causador^{7,8}. Estes sintomas geralmente ocorrem de 3 semanas a 3 meses depois de iniciado um número limitado de fármacos, principalmente anticonvulsivantes. Estes sinais e sintomas parecem depender mais das características individuais do paciente do que do fármaco causador^{8,9}.

Após avaliação conjunta com a equipe de dor e neurocirurgia, a escolha foi avaliar a analgesia através do *bolus* de morfina intermitente durante 5 dias. Após ajustar a dose diária de morfina de 2 mg para 2,4 mg no terceiro dia, a paciente relatou 100% de melhora nos sintomas nos membros inferiores e 70% de melhora na dor de cabeça, portanto, a analgesia foi considerada satisfatória. A paciente não teve efeitos adversos relacionados à absorção sistêmica de opioides, tais como náuseas, vômitos, constipação ou sonolência. Após a remoção do cateter no quinto dia, ela foi encaminhada à equipe de neurocirurgia para agendar um implante de bomba de morfina. Em um acompanhamento de 6 meses, a analgesia por meio da morfina subaracnoidea aliviou satisfatoriamente a dor nesta paciente.

CONCLUSÃO

Embora o uso de opioides não seja um tratamento de primeira linha para dor neuropática, o uso de morfina peridural foi considerado satisfatório para o controle dos sintomas de dor relacionados à neuropatia periférica nos membros inferiores e dor de cabeça occipital

crônica refratária à radiofrequência. De todo modo, sua recomendação requer mais estudos.

COLABORAÇÕES DOS AUTORES

Julie Azevedo Araújo Valente

Redação - Revisão e Edição

Bárbara Caroline Siqueira

Coleta de Dados, Validação

Marcelo de Jesus Martins

Coleta de Dados

Antonio Argolo Sampaio Filho

Supervisão

REFERÊNCIAS

1. Callaghan BC, Price RS, Chen KS, Feldman EL. The Importance of Rare Subtypes in Diagnosis and Treatment of Peripheral Neuropathy: a review. *JAMA Neurol.* 2015;72(12):1510-8.
2. Castelli G, Desai KM, Cantone RE. Peripheral neuropathy: evaluation and differential diagnosis. *Am Fam Physician.* 2020;102(12):732-9.
3. Hanewinkel R, Ikram MA, Van Doorn PA. Peripheral neuropathies. *Handb Clin Neurol.* 2016;138:263-82.
4. Watson JC, Dyck PJ. Peripheral neuropathy: a practical approach to diagnosis and symptom management. *Mayo Clin Proc.* 2015;90(7):940-51.
5. Cabañas R, Ramírez E, Sendagorta E, Alamar R, Barranco R, Blanca-López N, Doña I, Fernández J, García-Núñez I, García-Samaniego J, Lopez-Rico R, Marín-Serrano E, Mérida C, Moya M, Ortega-Rodríguez NR, Rivas Becerra B, Rojas-Perez-Ezquerria P, Sánchez-González MJ, Vega-Cabrera C, Vila-Albelda C, Bellón T. Spanish Guidelines for Diagnosis, Management, Treatment, and Prevention of DRESS Syndrome. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2020;30(4):229-53.
6. Martin S. Angst, Bhamini Ramaswamy, Ed T. Riley, Donald R. Stanski; Lumbar epidural morphine in humans and supraspinal analgesia to experimental heat pain. *Anesthesiology.* 2000;92:312
7. Mayne CC, Hudspeth MJ, Munglani R. Epidural morphine and postherpetic neuralgia. *Anaesthesia.* 1996;51(12):1190.
8. Riley DS, Barber MS, Kienle GS, Aronson JK, von Schoen-Angerer T, Tugwell P, Kienle H, Helfand M, Altman DG, Sox H, Werthmann PG, Moher D, Rison RA, Shamseer L, Koch CA, Sun GH, Hanaway P, Sudak NL, Kaszkin-Bettag M, Carpenter JE, Gagnier JJ. CARE guidelines for case reports: explanation and elaboration document. *J Clin Epidemiol.* 2017;18. pii:S0895-4356(17)30037-9.
9. Doughty CT, Seyedsadjadi R. Approach to peripheral neuropathy for the primary care clinician. *Am J Med.* 2018;131(9):1010-6.
10. Szok D, Tajti J, Nyári A, Vécsei L. Therapeutic approaches for peripheral and central neuropathic pain. *Behav Neurol.* 2019;2019:8685954.