

Novas perspectivas: Dor Neuropática

Amaury Sanches de Oliveira*

Para a discussão de novas perspectivas no tratamento da dor neuropática é importante relatar, resumidamente, o que é aceito e preconizado atualmente.

São considerados medicamentos de 1ª linha com alto grau de confiança porque derivam de resultados consistentes de múltiplos estudos randomizados de trabalhos clínicos:

1 - Gabapentina, com dose inicial diária de 100 a 300mg em três tomadas ou dose única à noite. Dependendo da resposta e dos efeitos colaterais, a dose pode ser aumentada para até 3.600 mg.dia⁻¹. É bem tolerada, mas apresenta efeitos colaterais como náuseas, sonolência, alterações e edema periférico.

2 - Antidepressivos tricíclicos: a medicação de escolha é a amitriptilina na dose de 10 a 25mg à noite. Em função de efeitos indesejáveis no ritmo cardíaco podem ser empregadas a nortriptirina e a desipramina. Em baixas doses apresentam menos efeitos colaterais como os efeitos anticolinérgicos, constipação e boca seca.

3 - Adesivos de lidocaína 5% aplicados na área de alodínia, principalmente na neuralgia pós herpética com dose máxima de 3 adesivos ao dia. Os adesivos transdérmicos tratam efetivamente todas as qualidades da dor neuropática além da alodínia. Podem apresentar efeitos sistêmicos se associados ao mexiletine. Os efeitos indesejáveis como eritema na pele, no local do adesivo, são moderados.

4 - Analgésicos opióides: têm sido preconizados, a morfina e a oxicodona, os quais apresentam efeitos colaterais como sonolência, náuseas, vômitos, constipação, além do risco do abuso e dependência, considerando-se o longo tempo da administração que em geral as neuropatias requerem.

* Prof. Dr. Responsável pelo CET Integrado de Campinas
Maternidade de Campinas

5 - Tramadol é um analgésico que inibe a recaptura da serotonina, da norepinefrina e o seu maior produto metabólico é μ agonista da morfina. É usado na dose de 50 mg 1 a 2 vezes ao dia chegando-se a 300mg ao dia. São observados efeitos colaterais como alterações cognitivas em idosos, náuseas, constipação, sonolência, hipotensão ortostática e relatos de convulsões quando associado às outras drogas relatadas; pode ocorrer também a síndrome colinérgica quando associado aos antidepressivos inibidores seletivos da serotonina¹.

Sabe-se que o alívio das dores com estas medicações de 1ª linha, empregadas isoladamente, é de mais de 50% somente em menos da metade dos pacientes. O número de pacientes com dor neuropática para diminuir a dor em mais de 50% (NNT) é de 2,2 para os antidepressivos tricíclicos, 3,7 para a gabapentina, 2,5 para oxicodona e 3,4 para o tramadol².

Os protocolos atuais recomendam caso necessário a associação de até três medicamentos de primeira linha, onde se deduz o risco da polifarmácia e da acentuação dos efeitos colaterais que estes apresentam, além de dificultar a identificação do medicamento mais eficaz no caso e por consequência dos efeitos adversos.

Caso os pacientes continuem sentindo dores, depois de serem testados todos os medicamentos de 1ª linha, são indicados a seguir medicamentos de 2ª linha, para posterior encaminhamento a uma clínica de dor; considera-se este encaminhamento como última opção, pois os tratamentos preconizados seriam invasivos. Medicamentos de 2ª linha são considerados de confiança moderada podendo ser eficazes em determinadas situações e sobre os quais ainda não existem publicações suficientes¹.

Este protocolo de tratamento da dor de origem neuropática não considera a abordagem específica, que cada patologia em particular deve receber, as quais originaram a sintomatologia neurológica.

Novas drogas e técnicas têm sido propostas:

Anticonvulsivantes: Os análogos gabapentina e pregabalina estão dando origem aos anticonvulsivantes de 2º geração genericamente denominados por gabapentinóides, os quais não interagem com o sistema GABA, embora o nome possa sugerir.

Estes medicamentos reduzem a liberação de neurotransmissores de neurônios hiperexcitados, modulando os canais de cálcio na subunidade α_2 beta, que estão presentes no sistema nervoso central. Apresentam também uma ação periférica suportada pelo conhecimento que os gabapentinóides injetados superficialmente atenuam os estímulos nociceptivos gerados pela formalina injetada no subcutâneo de animais de laboratório. A pregabalina também atenua significativamente a alodínia tátil e a hiperalgesia térmica, sendo dose dependente. Isto explicaria o fato de que estes medicamentos produzem ações analgésicas em diferentes formas de dor como a causada pela incisão cirúrgica, pela inflamação e pelas neuropatias³.

A pregabalina apresenta farmacocinética linear e biodisponibilidade de 90%, potência 2,5 maior e com menos efeitos colaterais, em relação a gabapentina. A pregabalina já foi testada clinicamente, sendo sua melhor indicação na neuralgia pós herpética, onde a alodínia é um sintoma significativo e freqüente, na dose de 150 a 600mg.dia⁻¹. Também é indicada na neuropatia diabética dolorosa, mas os bons resultados dependem de doses superiores a 600mg. Os efeitos colaterais mais freqüentes são cefaléia, tonturas, sonolência e edema periférico que são dose dependentes. O ganho de peso que pode ocorrer não altera o controle do diabetes⁴.

Antidepressivos: A serotonina (5-HT) e a norepinefrina (NE) estão intimamente ligadas ao mecanismo endógeno de modulação da dor via descendente inibitória, no cérebro e na medula espinhal. Recentemente foi aprovado pelo FDA (*Food Drug Administration*) o primeiro

antidepressivo para o tratamento da dor neuropática de origem diabética, o duloxetine. Inibidor seletivo potente da recaptação da 5-HT e da NE possui fraca atividade para a dopamina e insignificante atividade para mais de 60 neurotransmissores receptores, incluindo os muscarínicos, histamínicos, opióides, glutamato e GABA, bem como os canais iônicos⁵.

Vários estudos controlados mostraram que o duloxetine na dose de 60 a 120mg ao dia foi efetivo no tratamento da depressão maior e que produzia também significativo alívio dos sintomas dolorosos que estes pacientes apresentavam como dor lombar, dor nos ombros, cefaléia e outros sintomas somáticos. Na evidência que este medicamento pudesse ser efetivo nas dores neuropáticas de origem diabética, foram estudados pacientes com esta neuropatia, mas que não se apresentassem com depressão. Em relação ao placebo e a dose de 20mg, o duloxetine, na dose de 60 e 120mg ao dia, reduziu de forma significativa a dor neuropática após uma semana de uso sendo que não houve diferença no alívio das dores entre as doses maiores empregadas. Efeitos adversos como náuseas, sonolência, tontura, constipação, boca seca e fraqueza ocorreram em 10,7% dos casos, a maioria no grupo onde se empregaram as doses de 120mg.dia⁻¹. No grupo com a dose de 60mg somente houve sonolência e constipação de intensidade média a moderada; ao contrário dos antidepressivos tricíclicos, este medicamento causa diminuição do apetite e anorexia. Os pacientes não apresentaram alterações glicêmicas, alterações do colesterol, alterações na frequência cardíaca e na pressão arterial, dados importantes em relação aos antidepressivos tricíclicos⁵.

A venlafaxina, antidepressivo inibidor seletivo da serotonina e noradrenalina, ainda considerada medicação de 2ª linha nas neuropatias, é há tempos empregada para o tratamento da depressão e da ansiedade. Não interage com os demais sistemas de neurotransmissores e, em animais de laboratório, previne e reverte a hiperalgesia térmica além de produzir analgesia dose dependente. Somente recentemente começou a ser empregada para o tratamento da dor neuropática, com resultados semelhantes aos do antidepressivo tricíclico imipramina⁶.

Em pacientes com neuropatia diabética a venlafaxina na dose de 75mg e de 150 a 225mg foi comparada com placebo obtendo alívio da dor em 32%, 50% e 27% respectivamente, após 6 semanas de tratamento. Pode-se concluir que o NNT para redução da dor em 50% com a venlafaxina foi de 4,5. O menor efeito da venlafaxina em baixas doses, 75mg.dia⁻¹, seria em função da inibição da recaptação somente da serotonina e com progressivo aumento da dose também inibiria a recaptação da noradrenalina, aumentando a potência analgésica, com ação semelhante à amitriptilina. Foram verificadas alterações de ritmo cardíaco em torno de 5% dos pacientes que receberam o antidepressivo contra 1% do grupo placebo, inconveniente que deve ser considerado. Como vantagens apresenta a ausência de efeitos anticolinérgicos, antihistamínicos, e de bloqueios $\alpha 1$ e $\alpha 2$ adrenérgicos que os tricíclicos apresentam. Apresenta mínimas ligações às proteínas plasmáticas e não inibe o citocromo P450 resultando em baixa interação medicamentosa, fato importante visto a polifarmácia a que estes pacientes são submetidos⁶.

Drogas canabinóides

Humanos têm receptores canabinóides no sistema nervoso central e periférico, embora ainda não esteja bem definida sua função. Em animais de laboratório os derivados canabinóides reduzem a hiperalgesia e a alodínia associadas ao emprego da formalina, e da capsaicina empregadas perifericamente, à lesão de nervos e à dor visceral persistente. Receptores canabinóides estão localizados em áreas da medula espinhal intimamente associadas à nocicepção. Recentes avanços no conhecimento da analgesia produzida por drogas canabinóides parecem indicar vantagens terapêuticas destes derivados sobre a morfina no tratamento de neuropatias dolorosas. É geralmente aceito



que os opióides são menos efetivos no alívio das dores neuropáticas do que nas inflamatórias. Entre as explicações inclui-se a significativa diminuição dos receptores opióides após lesões de nervos periféricos o que não ocorre com a mesma intensidade com receptores canabinóides situados na mesma região⁷.

“Cannabis Sativa” também chamada popularmente de maconha ou marijuana tem sido usada há centenas de anos para recreação e para o tratamento de dores. Produz euforia e, dependendo da dose, efeitos adversos como ansiedade, ataques de pânico, psicose aguda e paranóia, que podem limitar o seu emprego terapêutico. Também produz outros sintomas mais leves como boca seca, visão borrada, palpitações, taquicardia e hipotensão postural. Não existem estudos relacionados ao alívio das dores de qualquer origem com a droga pura na forma inalada.

Quatro diferentes canabinóides foram testados: oral delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) 5 a 10mg; oral benzopirano-peridina (BPP) 2 a 4mg; oral análogo nitrogenado sintético ao THC (NIB) 4mg; IM levonantradol 1,5 a 3 mg.

Os derivados naturais e sintéticos foram testados na dor oncológica. O sintético THC apresentou efeitos adversos com grande frequência. O THC natural na dose de 10mg apresentou equipotência à codeína 60mg, sendo que o THC 20mg à codeína 120mg, mostrando relação dose resposta, mas com aumento dos efeitos adversos.

Na dor crônica não maligna o uso do THC comparado com placebo diminuiu significativamente a quantidade de morfina necessária. Em paciente com epidinoma de medula espinhal provocando dor neuropática e espasticidade o THC 5mg e a codeína 50mg foram equipotentes e superiores ao placebo, mas somente o canabinóide apresentou efeito benéfico sobre a espasticidade. Um dos alvos de tratamento com estes derivados é a espasticidade da esclerose múltipla. Um único trabalho com “Cannabis Sativa” na forma de cigarros comparou seus efeitos versus o placebo, verificando-se que a postura dos indivíduos com esclerose múltipla mostrou-se estável e com melhora dos sintomas.

Os efeitos adversos apresentados em diferentes trabalhos foram comuns e, algumas vezes, intensos naqueles em que os derivados canabinóides foram eficazes. O efeito predominante foi a depressão do sistema nervoso central, sendo que os efeitos cardiovasculares foram bem tolerados. Os efeitos sobre o SNC mostram que em baixas doses estas drogas causam euforia e em altas causam depressão. Em diferentes países os derivados canabinóides estão disponíveis comercialmente em várias apresentações⁸.

Agonistas adrenérgicos alfa 2

Por vários anos a clonidina, um agonista alfa 2 adrenérgico, tem sido considerada uma eficiente adjuvante na analgesia perioperatória, principalmente nas anestésias locoregionais. A clonidina exógena mimetiza os efeitos da norepinefrina endógena e ativa os mecanismos inibitórios em neurônios localizados na lâmina I do corno dorsal da medula. Estes neurônios estão sob os controles dos mecanismos excitatórios (AMPA) e também dos inibitórios (GABA) que são estimulados pela clonidina. A administração pela via intratecal é 6 vezes mais potente do que pela via peridural no que se refere a dor aguda⁹.

A clonidina tem sido empregada com sucesso em dores crônicas originadas pela SDRC refratária a outros tratamentos pela via peridural e intratecal demonstrando sua ação central¹⁰.

Foi empregada com sucesso na anestesia endovenosa regional em 10 pacientes que apresentavam dor mantida pelo sistema simpático, na dose de $1\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ peso, diluída em solução salina ou em lidocaína 0,5%. Todos os pacientes experimentaram um significativo alívio da dor antes e de-

pois de liberado o torniquete e independentemente do uso da lidocaína como diluente. O efeito foi devido à ação periférica da clonidina reduzindo a liberação da norepinefrina, considerando-se que o alívio dos sintomas ocorreu antes da liberação do torniquete¹¹.

Anestésicos locais

Os anestésicos locais têm sido empregados há anos no tratamento das dores neuropáticas, de forma empírica, mas aparentemente com bons resultados. Recentemente, estudos clínicos e experimentais têm sido realizados para definir-se o seu mecanismo de ação e utilidade nas dores neuropáticas, em modelos experimentais em ratos, em indivíduos saudáveis com dor provocada experimentalmente e em pacientes com lesões do sistema nervoso periférico ou central. Em estudos realizados em indivíduos saudáveis a infusão de baixas a médias doses de lidocaína de 5mg.kg⁻¹ infundida num tempo de cerca de 85 minutos, mostrou que o anestésico local não tem efeito na dor aguda nociceptiva, mas apresenta uma limitada e seletiva ação na hiperalgesia secundária e principalmente na hiperalgesia térmica¹²⁻¹⁴.

A lidocaína intravenosa na dose de 5mg/kg num tempo de infusão superior a 30 minutos foi empregada em pacientes neurológicos com dor central pós-acidente vascular cerebral e lesão medular. Os pacientes apresentaram significativa melhora na intensidade dolorosa referente a alodínia e a hiperalgesia mecânica, mas semelhante ao placebo aos estímulos térmicos. O relato de significativo alívio das dores em paciente com dor central por tempo prolongado demonstrou a redução da sensibilização crônica, e que o efeito poderia ser estereó específico no tálamo; o qual apresentou significativo aumento do fluxo sanguíneo após infusão de lidocaína, indicando que os canais de sódio podem estar aumentados ou modificados no tálamo após lesão neurológica por desafferentação¹⁵.

Em recente artigo de revisão e meta-análise onde a dose de lidocaína intravenosa mais comumente empregada foi de 5mg.kg⁻¹ em tempo superior a 30 minutos, e de mexiletina VO de 600mg/dia, os resultados foram superiores ao placebo e iguais aos da morfina, gabapentina, amitriptilina e amantadina. Os efeitos terapêuticos mais benéficos e consistentes foram para neuropatias periféricas devido trauma, diabetes e na dor central. Contudo, não foi eficaz nas infiltrações tumorais de plexos ou nas polineuropatias por HIV. Os efeitos adversos mais comuns foram náuseas, vômitos, dor abdominal, diarreia, zumbidos e amortecimento perioral. Menos frequentes foram o gosto metálico, tremores, reações alérgicas e taquicardias. Graves complicações como arritmias cardíacas e instabilidade cardiovascular não foram verificadas. Referente a mexiletina, os eventos mais comuns foram náuseas e vômitos. A mexiletina deve ser empregada somente se a resposta ao emprego da lidocaína intravenosa for favorável e os seus resultados não estão ainda bem definidos^{16,17}.

A eficácia e o mecanismo da lidocaína intravenosa ainda estão sendo discutidos, mas a hipótese é que repetidas sessões produzam analgesia superior e por tempo mais prolongado por reduzir a sensibilização crônica presente nas dores neuropáticas¹⁴. Os anestésicos locais são promissores no tratamento da dor neuropática considerando-se que os adesivos de lidocaína a 5% tratam efetivamente todas as qualidades da dor e que a injeção de pequenas doses de lidocaína em um neuroma doloroso possui um NNT para o alívio total da dor (100%) de simplesmente 1^{14,18}.

Bloqueadores do ácido N-metil-d-aspartato (NMDA)

Quando a dor é ocasionada por estímulos não nociceptivos em pele íntegra, o que define a alodínia, conclui-se que há sensibilização do sistema nervoso central com envolvimento dos receptores de glutamato, os NMDA, local de ação da cetamina.



Embora tenha sido introduzida na prática da anestesiologia desde 1960, não com o sucesso esperado devido os seus efeitos indesejáveis, ressurgiu nos últimos 10 anos com novas indicações para o tratamento da dor crônica. A cetamina tem diversos efeitos que podem ser de importância no tratamento da dor crônica incluindo: bloqueio de receptores como o NMDA, inibição dos canais de sódio, impede a recaptação da serotonina, da noradrenalina e da dopamina e reverte a tolerância aos opióides. Por estas múltiplas ações analgésicas apresenta um custo de ocasionar diversos efeitos colaterais, como alucinações e sonhos vividos. Estudos farmacológicos em humanos indicam que os receptores NMDA são importantes para a sensibilidade, percepção, propriocepção, cognição e para a consciência. Fica claro que os bloqueadores destes receptores causam efeitos colaterais psicômiméticos.

Mas a cetamina, mesmo em doses baixas e dependentes de 0,05 a 0,15mg.kg⁻¹ também atua no tálamo, insula, cíngula e no córtex pré-frontal, o qual está ligado ao componente afetivo da dor; o que foi verificado em indivíduos saudáveis, com estímulos dolorosos, controlados com placebo, através da ressonância magnética funcional¹⁹.

Existem trabalhos em todos os níveis de evidência, para variedades de dor existentes como: dor central, SDRC, dor isquêmica, dores neuropáticas não específicas, dor fantasma, neuralgia pós herpética. Mas a indicação mais frequente tem sido para o tratamento da dor aguda de neuropatias crônicas dolorosas que não responderam aos tratamentos chamados de 1ª linha, inclusive morfina, sendo a via sistêmica e intravenosa as mais comumente empregadas. É aceito que não há contra indicações para o emprego da cetamina; podendo ser administrada por diferentes vias: IV, IM, SC, oral, retal, nasal, transdérmica, peridural e intratecal^{20,21}.

Entre os autores, a via parenteral é empregada na dosagem de 0,125 a 0,3mg.kg⁻¹.h⁻¹, mas é impraticável a longo prazo, principalmente no ambiente domiciliar. A via oral tem grande variação de dose entre 30 e 1000mg.dia⁻¹ com média de 200mg, em função das diferentes patologias em questão. Deve-se iniciar a administração pela VO empregando-se 0,5mg.kg⁻¹ imediatamente antes do paciente se deitar para dormir o que diminui os efeitos colaterais. A dose deve ser aumentada em 0,5mg.kg⁻¹ até o alívio da dor ou até que os efeitos indesejáveis se tornem intoleráveis. Nem todos os pacientes com dor neuropática e dor nociceptiva respondem bem ao tratamento. Há evidências que os pacientes jovens com evolução da doença até 5 anos são os que melhor respondem à cetamina, mas que o tratamento não persiste por longo tempo²⁰. A via peridural tem sido empregada e é efetiva na SDRC e na dor oncológica na dose de 20 a 30mg.dia⁻¹. A segurança impõe o uso da droga sem os preservativos e ainda está sendo verificada. A via transdérmica tem sido empregada baseada em possível ação periférica da cetamina e pela aceitação que a dor neuropática, além de mecanismos centrais, apresenta mecanismos periféricos geradores da dor espontânea, alodínia e heperalgesia; recentes estudos de biópsias de pele em pacientes com neuropatias periféricas dolorosas como a diabética e a pós herpética, mostram inervação anormal da epiderme²².

O uso tópico da amitriptilina a 2% e da cetamina a 1%, isoladas ou associadas, empregadas em neuropatias periféricas dolorosas, mostrou-se eficaz e o aumento da dose para 4% e 2%, respectivamente, apresentou melhores resultados. As concentrações plasmáticas das drogas detectadas foram nulas ou mínimas sendo o efeito adverso mais comum a irritação cutânea. Estudos laboratoriais confirmam que a cetamina local produz antihperalgesia e que a amitriptilina produz antihperalgesia e analgesia^{23,24}.

Porém o que se questiona é que a droga agiria de forma sistêmica e não transdérmica²⁵.

Acupuntura

A acupuntura tem sido preconizada no tratamento das dores em geral como complementação

de tratamentos tradicionais ou mesmo na substituição dos mesmos. Mas os resultados ainda são discutidos²⁶, bem como seu mecanismo de ação²⁷ no alívio das dores neuropáticas e inflamatórias.

Estudos laboratoriais em ratos demonstram que a acupuntura e a acupuntura aliviam as dores neuropáticas como a hiperalgesia térmica; aliviam dores de artrites inflamatórias induzidas e que o efeito seria por uma ação na medula espinhal mediada pelos receptores alfa 2-adrenérgicos e não pelos receptores opióides. Este dado sugere que acupuntura seria uma efetiva terapia alternativa para pacientes com dores neuropáticas periféricas, especialmente as que não respondem aos opióides^{28,29}.

Referências Bibliográficas

1. Dworkin RH, Baxkonja M, Rowbotham MC et al – Advances in neurophatic pain. Diagnosis, mechanisms and treatment recommendations. *Arch Neural* 2003;60:1524-1534.
2. Ribbers GM, Geurts AC, Stam HJ et al – Pharmacologic treatment of complex regional pain syndrome 1: a conceitual framework . *Arch Phys Med Rehabil* 2003;84:141-146.
3. Chen SR, Zemin X, Pan HL – Stereos pacific effects of pregabalin on ectopic afferent discharges an neuropathic pain induced by sciatic nerve ligation in rats. *Anesthesiology* 2001;95:1473-9.
4. Freynhagen R, Strogek K, Griesing T et al – Efficay of pregabalin in neurophatic pain evaluated in a 12-week randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible-and fixed-dose regimens. *Pain* 2005;115:254-263.
5. Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ et al – Duloxetine vs placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain* 2005;116:109-118.
6. Rowbotham MC, Goli V, Kunz NR et al – Venlafaxine extended realease in the treatment of painful diabetic neuropathy: a doble-blind, placebo-controlled study. *Pain* 2006;110:697-706.
7. Bridges D, Thompson SWN, Rice ASC – Mechanisms of neurophatic pain. *Br J Anaesth* 2001;87:12-26.
8. Are cannabinoides an effective and safe treatment option in the management of pain ? A quantitative systematic review. *Brist Med Journ* 2001;323(7303):13-16.
9. Eisenach J, Dekock M, Klimscha W a2-adrenergic agonist for regional anesthesia: a clinical review of clonidine. *Anesthesiology*, 1996;85:655-74.
10. Kabeer AA, hard AJ – Long-term use of subarachnoid clonidine for analgesia in refractory reflex sympathetic dystrophy. *Reg Anest*, 1996;21:249-52.
11. Reuben SS, Steinberg RB, Madabhushi L et al – Intravenous regional clonidine in the management of sympathetically maintained pian. *Anesthesiology*,1998;85:527-30.
12. Wallace MS, Laitin S, Licht D, Yaksh TL – Concentration effect relations for iv lidocaina infusion in human volunteers: effects on acute sensory thresholds an capsain evoked hyperpathia. *Anesthesiology* 1997;86:1262-72.
13. Wallace MS, Laitin S, Licht D et al – Concentration – effect relations hip of intravenous lidocaine on the allodynia of complex regional pain syndrome tipos I e II. *Anesthesiology*, 2000;92(1):75-83.
14. Dirks J, Fabricius P, Petersen KL, et al – The effect of systemic lidocaine on pain and secondary hyperalgesia associated with the heat capsaicin sensitization model in healthy volunteers. *Anest Analg*, 2000;91:967-72.
15. Attal N, Gouclé V, Brasseur LK, et al – Intravenous lidocaine in central pain. A double-blind, placebo-controlled, psychophysical study. *Neurology*, 2000;54:565-574.
16. Lukats – Tremnt WI, Challapalli V, Mc Nicol ED et al – Systemic administration of local anesthetics to relieve neurophatic pain: a systematic review and meta-analysis.
17. Galer SB, Harde J, Rowbotham MC. Response to intravenous lidocaine infusion predicts subsequent response to oral mexiletine: a prospective study. *Journal Pain Sympton*, 1996;12:16-67.
18. Galer B, Jensen MP, Ma T et al – The lidocaine patch 5% effectively treats all neuropathic pain qualities: results of a randomized, double-blind, vehicle-controlled, 3-week efficacy study with use of neuropathic



- pain scale. *Clin J Pain*, 2002;18(3):297-301.
19. Sprenger T, Valet M, Waltmann R et al – Imaging pain modulation by sub anesthetic S-(+)- ketamine. *Anest Analg*, 2006;103(3):729-37.
 20. Hocking G, Cousin MJ – Ketamine in chronic pain management: an evidence-based review. *Anesth Analg*, 2003;97:1-14.
 21. Carr DB, Goudas LC, Denman LC et al – Safety and efficacy of intranasal ketamine for the treatment of breakthrough pain in patients with chronic pain. *Pain*, 2004;108(1-2):17-27.
 22. Smith AG, Ramachandran P, Tripp's et al – Epidermal nerve enervation in impaired glucose tolerance and diabetes – associated neuropathy. *Neurology*, 2001;57:1701-4.
 23. Lynch ME, Alexander JC, Sawynok J et al – Topical 2% amitriptyline and 1% ketamine in neuropathic pain syndromes. *Anesthesiology*, 2005;103:140-6.
 24. Oatway M, Reid Q, Sawymok J – Peripheral antihyperalgesia and analgesic actions of ketamine and amitriptyline in a model of wild thermal injury in the rat. *Anest Analg*, 2003;97:168-73.
 25. Reino P, Anneli V – Topically administered ketamine reduces capsaicin-evoked mechanical hyperalgesia. *Cl J Pain*, 2006;22:32-36.
 26. Ezzo J, Berman B, Houdhazy VA et al – Is acupuncture effective for the treatment of chronic pain? A Systematic Review *Pain*, 2000;86:217-225.
 27. Zijlstra FJ, Vemdenberg L, Hwjgen FJ et al – Anti-inflammatory actions of acupuncture., *Mediators of Inflammation*, 2003;12:2:59-69.
 28. Acupoint stimulation with diluted bee venom (apipuncture) alleviates thermal hyperalgesia in a rodent of collagen-induced arthritis model: involvement of spinal alpha2-adrenoceptors. *Pain*, 2004;5:6:297-303.
 29. Antinociceptive effect and the mechanism of bee venom acupuncture on inflammatory pain in the rat model of collagen-induced arthritis: Mediation by alpha2-adrenoceptors. *Brain Researcg*. 2006;305-10:1073-1074.

