

# Uso do sildenafil no controle de dor neuropática após nefrectomia. Relato de caso\*

## *Sildenafil to control neuropathic pain after nephrectomy. Case report*

Thiago Robis de Oliveira<sup>1</sup>, Tatiana Vaz Horta Xavier<sup>1</sup>, Tereza Cristina Bandeira Silva Mendes<sup>2</sup>

\* Recebido do Ambulatório de Tratamento de Dor Dr. Josefino Fagundes da Silva, Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, MG.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** A dor neuropática é definida como aquela iniciada ou provocada por lesão no sistema somatossensorial, que causa importante perda funcional e limitação para o paciente. O seu tratamento é fundamental para a melhoria da qualidade de vida dos pacientes. O objetivo deste estudo foi relatar o controle de dor neuropática utilizando sildenafil em paciente refratário a terapêutica habitual.

**RELATO DO CASO:** Paciente do sexo masculino, 40 anos, evoluiu com dor neuropática de grande intensidade após nefrectomia por via lombar para tratamento de neoplasia renal. O controle adequado da dor não alcançado com o uso dos fármacos de primeira, segunda ou terceira linha habitualmente usada. O sildenafil usado durante seis meses propiciou adequado controle da dor, diminuindo de modo importante sua intensidade permitindo diminuição importante da limitação funcional apresentada pelo paciente.

**CONCLUSÃO:** O sildenafil propiciou grande diminuição da intensidade da dor, despontando como opção para tratamento de dor neuropática não controlada com a terapêutica habitual.

**Descritores:** Dor, Inibidores de fosfodiesterase, Neuropatia, Óxido nítrico.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Neuropathic pain is defined as pain started or caused by somatosensory system injury, which leads to major functional loss and limitation. Its treatment is critical to improve quality of life. This study aimed at reporting neuropathic pain control with sildenafil in a patient refractory to normal therapy.

**CASE REPORT:** Male patient, 40 years old, evolving with very severe neuropathic pain after lumbar nephrectomy to treat renal neoplasia. Adequate pain control was not reached with normally used first, second or third line drugs. Sildenafil for six months has provided adequate pain control, importantly decreasing its intensity and greatly improving functional limitation presented by the patient.

**CONCLUSION:** Sildenafil has provided important pain intensity decrease, emerging as an option to treat neuropathic pain not controlled by normal therapy.

**Keywords:** Neuropathy, Nitric oxide, Pain, Phosphodiesterase inhibitors.

### INTRODUÇÃO

A dor neuropática é definida como dor iniciada ou provocada por lesão ou disfunção que afeta o sistema somatossensorial e sua prevalência é de aproximadamente 8% na população mundial<sup>1</sup>. O diagnóstico é feito pela descrição dos sintomas pelos pacientes, avaliação de sinais clínicos, exames complementares e uma resposta positiva após instituição de terapêutica adequada. Geralmente o tratamento é complexo e a resposta à medicação indicada nem sempre satisfatória. Há várias linhas de tratamento, sen-

1. Graduando da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais; Estagiário do Ambulatório de Tratamento de Dor Dr. Josefino Fagundes da Silva do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, MG, Brasil.

2. Médica Anestesiologista, Mestre e Médica do Ambulatório de Tratamento de Dor Dr. Josefino Fagundes da Silva do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, MG, Brasil.

Endereço para correspondência:  
Thiago Robis de Oliveira  
Rua dos Guaranis, 241/401 – Centro  
30120-040 Belo Horizonte, MG.  
Fone: (31) 8307-5762  
E-mail: thiagorobis@gmail.com

do os de primeira linha: antidepressivos com inibição da recaptação de noradrenalina e serotonina, ligantes alfa2-delta do canal de cálcio e anestésicos locais. Como tratamento de segunda linha, dispõe-se de tramadol e opioides. Medicamentos de terceira linha são os demais anticonvulsivantes e outras categorias de antidepressivos<sup>1</sup>.

O objetivo deste estudo foi relatar o tratamento de dor neuropática pós-nefrectomia refratária ao tratamento com os medicamentos habituais com o sildenafil como terapia principal.

## RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino, 40 anos, 76 kg, melano-dérmico, solteiro, afastado de funções laborais e grande prejuízo de vida social e afetiva. Encaminhado ao Ambulatório de Tratamento de Dor do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, devido ao quadro doloroso sem controle com terapêutica habitual. O paciente havia sido submetido à nefrectomia por via lombar, devido à neoplasia renal. Evoluiu com dor muito forte em região lombar, de intensidade 8 pela escala analógica visual (EAV) e diminuição de sensibilidade local, desde pós-operatório tardio, com importante limitação funcional devido ao quadro doloroso, sem controle com a medicação sertralina (50 mg/dia), pregabalina (75 mg) 2 vezes ao dia, clonazepam (2 mg/dia), amitriptilina (25 mg) 2 vezes ao dia, paracetamol (500) mg 4 vezes ao dia, nimesulida (100 mg) 2 vezes ao dia, ciclobenzaprina (10 mg/dia). Foi descartada a recidiva tumoral, após avaliação clínica e de propeidêutica complementar. Terapêutica inicial com bloqueios semanais de neuroeixo e simpático, por dois meses, sem melhora significativa. Optou-se pelo uso do sildenafil (25 mg/dia), associado à risperidona (1 mg/dia) para controle de sintomas psiquiátricos associados. Demais medicações, anteriormente em uso, foram suspensas. Avaliações semanais, para avaliação da dor e de efeitos colaterais. Após 3 meses de tratamento, a intensidade da dor pela EAV era 4, com importante diminuição das limitações funcionais. Depois de 6 meses, o paciente recebeu alta com dor de intensidade 3 pela EAV, usando risperidona (1 mg/dia) e consultas menos frequentes.

## DISCUSSÃO

O óxido nítrico (NO) é um importante mediador químico de diversas reações fisiológicas, incluindo relaxamento de células musculares lisas, inibição de atividade plaquetária e transdução no sistema nervoso periférico

e central. Sabe-se que o óxido nítrico ativa a enzima guanilato-ciclase, que leva a síntese de monofosfato de guanosina cíclico (GMPc)<sup>2</sup>. O sistema NO/GMPc tem papel já estabelecido em vias nociceptivas, como sinalizadores<sup>3</sup>, fazendo parte, também, da via onde atuam a morfina e seus derivados<sup>5,6</sup>.

O sildenafil, um inibidor potente, específico e seletivo da fosfodiesterase-5, apresenta efeito antinociceptivo em diversos modelos animais como a dor induzida por carragenina, o teste de *writhing*<sup>4</sup> e na segunda fase do teste da formalina<sup>5,6</sup> e em humanos. Seu uso já está validado para disfunção erétil, sua indicação mais comum, e no tratamento de hipertensão arterial pulmonar<sup>7</sup>. O medicamento apresenta bom perfil farmacocinético, com 41% de biodisponibilidade por via oral, com meia vida de 3-8h e depuração majoritariamente hepática. Seu uso é contraindicado em pacientes que utilizam nitratos, tem insuficiência renal e/ou hepática grave, ou histórico recente de acidente vascular hemorrágico ou infarto do miocárdio.

O mecanismo elucidado, até a presente data, consiste no acúmulo intracelular de GMPc, causado pela inibição da fosfodiesterase-5, levando a ativação da proteína cinase G (PKG). Esse processo induz a abertura de canais de potássio, que levam a hiperpolarização neuronal, responsável pelo efeito antinociceptivo<sup>8</sup>. Outros fármacos, como o dibutilil-GMPc e o 8-bromo-GMPc<sup>9</sup>, que aumentam o conteúdo intracelular de GMPc, mostraram-se, isolados ou sinergicamente, potencial antinociceptivo, ao passo que medicamentos que degradam o GMPc intracelular, provocaram hiperalgesia e alodínia em modelos experimentais, confirmando o mecanismo elucidado. Parte desse processo ocorre também na antinocicepção provocada pela morfina e seus derivados, com estudos mostrando resultados sinérgicos do uso de ambos os medicamentos. Esses mesmos estudos mostraram que, ao utilizar antagonista de opioides, como a naloxona, o efeito antinociceptivo do sildenafil é atenuado ou inibido<sup>5</sup>. Além disso, verificou-se que o sildenafil é atuante também no sistema nervoso central, principalmente no corno posterior da medula cinzenta vertebral<sup>10,11</sup>.

A dor neuropática, ainda é um desafio terapêutico, pois apenas uma parcela dos pacientes consegue bom controle algico com as medicações disponíveis. Este caso clínico permitiu inferir que o sildenafil pode ser uma alternativa para o controle da dor neuropática não controlada pelos fármacos de primeira, segunda ou terceira linha habitualmente usados. O uso do sildenafil e outros inibidores específicos de fosfodiesterase

pode ser um importante coadjuvante no tratamento de dor neuropática não responsiva a terapêutica habitual. Esse é o primeiro relato disponível na literatura de sucesso obtido com o sildenafil para o controle da dor neuropática. Contudo, mais pesquisas de base e clínicas devem ser realizadas para a definição do papel do sildenafil no controle da dor neuropática.

## CONCLUSÃO

O sildenafil propiciou grande diminuição da intensidade da dor, despontando como opção para tratamento de dor neuropática não controlada com a terapêutica habitual.

## REFERÊNCIAS

1. Kraychete DC, Sakata RK. Neuropatias periféricas dolorosas. Rev Bras Anestesiol 2011;61(5):649-58.
2. El Desoky E, Fouad I. Pharmacological evidence for the role of nitric oxide-cGMP in antinociception. J Appl Res 2005;5(3):451-9.
3. Jain NK, Patil CS, Singh A, et al. Sildenafil-induced peripheral analgesia and activation of the nitric oxide-cyclic GMP pathway. Brain Res 2001;909(1-2):170-8.
4. Ferreira J, Santos AR, Calixto JB. The role of systemic, spinal and supraspinal L-arginine-nitric oxide-cGMP pathway in thermal hyperalgesia caused by intrathecal injection of glutamate in mice. Neuropharmacology 1999;38(6):835-42.
5. Yoon MH, Park KD, Lee HG, et al. Additive antinociception between Intrathecal sildenafil and morphine in the rat formalin test. J Korean Med Sci 2008;23(6):1033-8.
6. Yoon MH, Kim WM, Lee HG, et al. Roles of opioid receptor subtypes on the antinociceptive effect of intrathecal sildenafil in the formalin test of rats. Neurosci Lett 2008;441(1):125-8.
7. Uthayathas S, Karuppagounder S, Thrash BM, et al. Versatile effects of sildenafil: recent pharmacological applications. Pharmacol Rep 2007;59(2):150-63.
8. Hackett G. PDE5 inhibitors in diabetic peripheral neuropathy. Int J Clin Pract 2006;60(9):1123-6.
9. Huang LJ, Yoon MH, Choi JI, et al. Effect of sildenafil on neuropathic pain and hemodynamics in rats. Yonsei Med J 2010;51(1):82-7.
10. Lee HG, Kim WM, Park CH, et al. Roles of adenosine and serotonin receptors on the antinociception of sildenafil in the spinal cord of rats. Yonsei Med J 2010;51(6):960-4.
11. de Vente J, Markerink-van Ittersum M, Vles JS. The role of phosphodiesterase isoforms 2, 5, and 9 in the regulation of NO-dependent and NO-independent cGMP production in the rat cervical spinal cord. J Chem Neuroanat 2006;31(4):275-303.

Apresentado em 12 de setembro de 2011.

Aceito para publicação em 01 de dezembro de 2011.