

TRATAMENTO DA NEURALGIA PÓS-HERPÉTICA

Rute Teotónio¹, Ana Brinca², José Carlos Cardoso³, Bruno Rodrigues⁴

¹Interna do Internato Complementar de Neurologia, Serviço de Neurologia, Centro Hospitalar Universitário de Coimbra/
Resident of Neurology, Neurology Department, Centro Hospitalar Universitário de Coimbra.

²Interna do Internato Complementar de Dermatovenerologia, Serviço de Dermatologia, Centro Hospitalar Universitário de Coimbra / Resident of Dermatology, Dermatology Department, Centro Hospitalar Universitário de Coimbra.

³Assistente Hospitalar de Dermatovenerologia, Serviço de Dermatologia, Centro Hospitalar Universitário de Coimbra/
Consultant of Dermatology, Dermatology Department, Centro Hospitalar Universitário de Coimbra.

⁴Assistente Hospitalar de Neurologia, Serviço de Neurologia, Centro Hospitalar Universitário de Coimbra/
Consultant of Neurology, Neurology Department, Centro Hospitalar Universitário de Coimbra, Portugal

RESUMO – A Neuralgia Pós-Herpética (NPH) é uma complicação frequente da infecção por herpes zoster, especialmente em doentes idosos. Por ser uma patologia complexa e de difícil controlo, peritos têm-se reunido com o propósito de estabelecer *guidelines* de tratamento farmacológico da NPH. Recentemente a *European Federation of Neurological Societies* (EFNS) juntou um desses grupos com este mesmo objectivo. Neste trabalho, os autores pretendem fazer uma revisão e actualização do tema, discutindo o papel de fármacos, nomeadamente os antivirais, antidepressivos tricíclicos, alguns anticonvulsivantes (gabapentina e pregabalina) e a lidocaína tópica, cuja eficácia terapêutica na NPH está bem estabelecida. A importância dos opióides e da capsaicina é também objecto de reflexão, bem como de algumas terapêuticas recentemente apontadas como possíveis alternativas. Dentro destas destacamos a estimulação eléctrica transcutânea nervosa (TNS), a toxina botulínica e os inibidores do factor de necrose tumoral alfa. É largamente reconhecido que o controlo da dor na NPH revela-se frequentemente um desafio, exigindo um frágil equilíbrio entre a eficácia terapêutica e os efeitos secundários muitas vezes sentidos por uma população que, na maioria das vezes, é idosa, encontra-se sob politerapia e apresenta múltiplas comorbilidades.

PALAVRAS-CHAVE – Neuralgia Pós-Herpética; *Guideline*; Tratamento farmacológico.

TREATMENT OF POSTHERPETIC NEURALGIA

ABSTRACT – Postherpetic Neuralgia (PHN) is a common complication of acute Herpes Zoster, particularly in elderly patients. Being a complex disorder of difficult control, experts have been trying to establish *guidelines* for pharmacological treatment of PHN. Recently, the *European Federation of Neurological Societies* (EFNS) gathered one of these work groups with this same purpose. In this paper, the authors intend to review and update this subject discussing the role of drugs like antivirals, antidepressants, certain anticonvulsants (gabapentin and pregabalin) and topical lidocaine, whose therapeutic efficacy is well established in PHN. The role of opioids and capsaicin is also subject of reflection, as well as certain therapeutic strategies recently identified as promising alternative options. Among these, the authors highlight transcutaneous electrical nerve stimulation (TNS), botulinum toxin and inhibitors of tumor necrosis factor alpha. It is widely recognized that control of pain in PHN often proves to be a challenge, requiring a delicate balance between therapeutic efficacy and side effects commonly experienced by an elderly population, often polymedicated and with multiple comorbidities.

KEY-WORDS – Drug therapy; Combination; Neuralgia, Postherpetic/drug therapy; *Guideline*.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

No conflicts of interest.

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

No sponsorship or scholarship granted.

Artigo de Revisão

Recebido/Received – Julho/July 2012; Aceite/Accepted – Agosto/August 2012

Por decisão dos autores, este artigo não foi redigido de acordo com os termos do novo Acordo Ortográfico.

Correspondência:

Dra. Rute Teotónio

Serviço de Neurologia

Centro Hospitalar Universitário de Coimbra

Praceta Mota Pinto

3000-075 Coimbra, Portugal

Email: rute.teotonio@gmail.com

INTRODUÇÃO

Como é largamente reconhecido, o *herpes zoster* (HZ) é causado por uma reactivação do vírus da *varicela zoster* (VZV) que, após uma infecção primária, se encontra latente nos gânglios da raiz dorsal^{1,2}. A sua incidência aumenta com a idade, sendo inferior a 1 por cada 1000 indivíduos com idade menor que 45 anos e quatro vezes maior em indivíduos com mais de 75 anos².

A apresentação clínica clássica é antecedida, em mais de 90% das situações, por um pródromo caracterizado por uma sensação de queimadura, choque eléctrico, hiperestesia ou prurido intenso a moderado, localizados unilateralmente ao longo da distribuição de um nervo sensitivo espinhal ou craniano. Não raramente estas queixas fazem-se acompanhar por sintomas sistémicos como febre, mal-estar geral e cefaleia³. Segue-se uma erupção cutânea caracterizada por pápulas ou placas eritematosas localizadas a um dermatomo. Dentro de horas e, sob este fundo eritematoso, surgem habitualmente vesículas, tipicamente umbilicadas que geralmente evoluem sucessivamente com a formação de pústulas e crostas ao longo de um período de um a cinco dias. As lesões vesiculosas podem tornar-se confluentes formando bolhas de maiores dimensões e, em alguns doentes, a evolução do quadro pode resultar em lesões hemorrágicas ou necróticas. As lesões cutâneas surgem mais frequentemente localizadas ao tronco (55%), sendo o envolvimento de pares cranianos, nomeadamente o trigémio (V par craniano), a segunda localização mais comum (20%)^{2,4}.

A complicação mais frequentemente observada em indivíduos imunocompetentes é a Nevralgia Pós-Herpética (NPH), presente em aproximadamente 15% dos casos de *herpes zoster*⁴. Esta complicação é

caracterizada pela persistência da dor pelo menos um mês após a resolução das lesões cutâneas. De notar, contudo, que esta definição não é consensual entre autores. Há quem considere que este intervalo deve ser alargado para pelo menos três meses, já que a inflamação do nervo não raramente resolve apenas ao fim deste tempo^{5,6}. Tem-se procurado identificar possíveis grupos ou factores de risco associados ao desenvolvimento da NPH de forma a prevenir e otimizar uma terapêutica dirigida e adequada, numa fase tão precoce quanto possível. Assim têm-se apontado como factores predisponentes de apresentação e severidade, a idade avançada, com apenas 2% dos indivíduos com 40 anos a desenvolverem nevralgia pós-herpética em oposição a 75% dos doentes com idade superior a 70 anos². Menos consensuais são a severidade das queixas algicas iniciais, a presença de pródromo e a terapia antiviral tardia^{1,7}.

PATOFISIOLOGIA DA DOR

Uma vez reactivado, o vírus da *varicela zoster* replica-se nos gânglios da raiz dorsal, invadindo os nervos sensitivos cutâneos. Esta replicação conduz a uma reacção inflamatória, com aumento de células mononucleares ao longo das fibras nervosas e eventual desmielinização focal associada ou não a lesão axonal⁶.

Dois mecanismos patogénicos distintos, a *sensibilização nociceptiva* e *desaferentação*, estão propostos como mecanismos potencialmente responsáveis pelo desenvolvimento das queixas algicas habitualmente associadas ao *herpes zoster*. Pensa-se que fibras nervosas A δ e fibras de menor calibre, fibras C, após lesão viral por *varicela zoster*, apresentam uma hiperexcitabilidade com aumento da estimulação do neurónio de

Artigo de Revisão

segunda ordem presente no corno posterior da espinhal medula (*sensibilização periférica*). De igual modo, esta hiperexcitabilidade pode conduzir a um aumento da área sensitiva aferente de um dado neurónio do corno dorsal (*sensibilização central*). A perda de função ou destruição dos neurónios presentes no corno dorsal da medula pode, por sua vez, antagonizar o efeito inibitório que estes exercem em neurónios adjacentes, com um incremento da condução de aferências algicas ao longo da espinhal medula (*desaferentação*). Estas alterações contribuem no seu conjunto para uma alodinia e hiperalgesia que sendo habitualmente auto-limitadas podem, em situações particulares, tornarem-se prolongadas e/ou até permanentes^{2,6,8}.

TRATAMENTO

Atendendo à patofisiologia inerente a esta condição, há autores que advogam a importância da promoção precoce de uma adequada protecção neuronal. Para tal, a terapêutica antiviral é recomendada logo que possível em todos os indivíduos com idades superiores a 50 anos, mesmo que esta terapêutica não seja realizada nas primeiras 96 horas da erupção². A terapêutica antiviral parece reduzir o número de dias de dor associada ao herpes zoster e a proporção de pacientes com NPH aos 6 meses. A associação de corticoterapia oral parece, por sua vez, reduzir a dor aguda, sem alterar de forma significativa a incidência de NPH⁶. Dentro dos antivirais recomendados contamos com o aciclovir, valaciclovir ou famciclovir, estes últimos com maior comodidade de administração⁹. Uma metanálise de 12 estudos randomizados com um total de 7277 doentes imunocompetentes sob terapêutica antiviral durante pelo menos 7 dias revelou que o valaciclovir e o famciclovir são superiores ao aciclovir na prevenção da NPH devendo por isso e, sempre que possível, ser os antivirais de primeira linha no tratamento do herpes zoster¹⁰ (Tabela 1). Não existem estudos conclusivos relativamente à eficácia da toma de antidepressivos tricíclicos, gabapentina ou antivirais tópicos durante a fase aguda do herpes zoster para a prevenção da NPH^{11,12}. O papel da imunização na profilaxia do herpes zoster e subsequentemente na diminuição da NPH nos indivíduos com mais de 60 anos tem sido objecto de estudo. A evidência actual é ainda insuficiente para recomendar a vacinação na prevenção da NPH, não sendo reconhecido nenhum efeito protector para além do seu papel na redução da incidência do próprio herpes zoster¹³.

Tabela 1 - Normas de Orientação para o Tratamento da Varicella Zoster (Antivirais)

Adulto Imunocompetente	<ul style="list-style-type: none"> • Valaciclovir 500mg po, 3id, 7 dias • Famciclovir 500mg po, 3id, 7 dias • Aciclovir 800mg po 5id, 7-10 dias
Adulto Imunodeprimido	<ul style="list-style-type: none"> • Aciclovir 10mg/kg (500mg/m³) iv 8/8h, 7-10 dias

Uma vez estabelecida a dor neuropática, esta é, por regra, de difícil controlo. Não é incomum à dor crónica se associarem sintomas de humor depressivo que aumentam, por si só, a refractariedade e o desafio terapêutico. Os doentes com NPH apresentam uma reconhecida diminuição da qualidade de vida com aumento dos níveis de ansiedade e perturbação da qualidade do sono^{14,15}.

Um painel de peritos reunidos pela European Federation of Neurological Societies (EFNS) elaborou em 2010, após revisão exaustiva da literatura, um consenso relativo a recomendações para o tratamento médico da neuropatia associada a infecção por herpes zoster¹⁶. O manejo terapêutico é muitas vezes produto de um equilíbrio frágil entre a eficácia terapêutica e os efeitos secundários associados à medicação.

Os fármacos sugeridos como primeira linha foram os antidepressivos tricíclicos, alguns antiepilépticos como a gabapentina ou pregabalina e, nos indivíduos mais idosos, lidocaína tópica em emplastro (Tabela 2)¹⁶.

Tabela 2 - Normas de Orientação para o Tratamento da Nevralgia Pós-Herpética de acordo com a European Federation of Neurological Societies (EFNS)

PRIMEIRA LINHA	SEGUNDA LINHA
<ul style="list-style-type: none"> • Pregabalina • Gabapentina • Antidepressivos Tricíclicos • Lidocaína tópica 	<ul style="list-style-type: none"> • Capsaicina tópica • Opióides

Os antidepressivos tricíclicos têm reiterado, em diferentes estudos, a sua eficácia sobre o placebo no tratamento da NPH¹⁷. Dentro deste grupo contamos com a amitriptilina e a nortriptilina que parecem ter uma eficácia sobreponível, com redução da intensidade da dor em cerca de 50%, em aproximadamente 47% dos doentes¹⁷. Em alguns estudos, os antidepressivos tricíclicos mostraram uma superioridade sobre os Inibidores de Recaptação Selectiva de Serotonina (SSRIs)^{18,19}.

Artigo de Revisão

Pensa-se que esta superioridade advenha eventualmente do facto dos antidepressivos tricíclicos serem, ao contrário dos SSRIs, potentes bloqueadores dos canais de sódio¹⁹.

A gabapentina e pregabalina são anti-epilépticos com mecanismos de acção muito próximos. Ambos se ligam à subunidade $\alpha 2\delta$ dos canais de cálcio, reduzindo a corrente de cálcio, com diminuição da libertação de neurotransmissores excitatórios. Ambos mostraram também uma eficácia no tratamento da NPH^{17,20,21}. Um estudo demonstrou uma maior eficácia da pregabalina sobre os antidepressivos tricíclicos²². Contudo, estudos com amostras maiores têm de ser realizados de forma a validar os resultados obtidos por estes autores.

A lidocaína tópica a 5%, um bloqueador dos canais de sódio, encontra-se também nos fármacos de primeira linha, embora com um grau de evidência não tão

forte como os prévios¹⁶. Este fármaco é recomendado principalmente em indivíduos mais idosos, habitualmente sob politerapia e com comorbilidades^{16,23,24}. Os efeitos secundários referidos à aplicação deste apósito podem ocorrer em até cerca de 18% dos casos, mas são habitualmente ligeiros a moderados e encontram-se fundamentalmente relacionados com reacções locais^{23,25}. Escassos são ainda os estudos que permitem uma adequada avaliação entre a eficácia deste tópico com outras terapêuticas sistémicas. Contudo, parece haver alguma evidência que a lidocaína tópica possa ser tão eficaz no controlo da dor como a pregabalina oral²⁵.

Opióides, como a morfina e a metadona, mostraram ser também eficazes no tratamento da NPH¹⁷. No entanto, apresentam uma maior taxa de descontinuação por efeitos secundários¹⁶.

Tabela 3 - Características de alguns dos fármacos comumente usados no tratamento da NPH

FÁRMACO	POSOLOGIA	EFEITOS SECUNDÁRIOS MAIS FREQUENTES	OBSERVAÇÕES
Amitriptilina	Dose inicial: 10 (idosos) a 25mg po ao deitar. Dose máxima: 150mg id; Nos idosos até 75mg id.	Xerostomia Retenção Urinária Obstipação Sonolência	Utilização cautelosa na população idosa.
Gabapentina	Dose inicial: 300mg po id no dia 1; 300mg po bd no dia 2; 300mg po td no dia 3. Titulação: Aumento de 300mg cada 1-2 dias. Dose terapêutica usualmente entre os 900 e 1800mg/dia. Dose máxima: até 2400mg/dia, em 3 tomas diárias.	Sonolência Fadiga Tonturas Diplopia Ataxia	Não é metabolizado. Reduzida interacção medicamentosa. Eliminação renal (a dose deve ser ajustada em doentes com Insuficiência Renal)
Pregabalina	Dose inicial: 75mg 2id. Titulação: Aumento de 75 a 150mg por semana. Dose de manutenção habitualmente é 150mg bd. Dose máxima: até 600mg /dia, em 2 ou 3 tomas diárias.	Sonolência Tonturas Diplopia Ataxia	Metabolização hepática negligenciável (<2%). Reduzida interacção medicamentosa. Eliminação renal (a dose deve ser ajustada em doentes com Insuficiência Renal)
Lidocaína	Aplicação do transdérmico na área dolorosa até um máximo de 12h num período de 24h.	Dermatite de contacto alérgica.	Ausência de absorção sistémica significativa. Não deve ser aplicada na pele lesada ou inflamada, como nas lesões activas por <i>Varicela Zoster</i> .
Tramadol	50 a 100mg cada 4horas, com dose máxima de 400mg/dia.	Náuseas Vómitos Confusão Hipotensão Obstipação	Utilização cautelosa na população idosa.
Capsaicina 8% emplastro	Aplicação do transdérmico na área dolorosa durante 30min nos pés e 60 min nos restantes áreas do corpo. Tratamento pode ser repetido com intervalo de 3 meses.	Dor e eritema no local de aplicação	Não deve ser aplicada na pele lesada ou inflamada, como nas lesões activas por <i>varicela zoster</i> . Necessita de anestesia tópica antes da aplicação.

Artigo de Revisão

De entre outros fármacos de segunda linha contamos com a capsaicina, um potente agonista selectivo do receptor de potencial transitório do tipo vanilóide 1 (TRPV1), um canal iónico transmembranar envolvido na condução nervosa de estímulos nociceptivos. A libertação de doses elevadas de capsaicina conduz a uma hiperestimulação do receptor TRPV1 com subsequente dessensibilização do mesmo e diminuição da resposta dos receptores nociceptivos²⁶. Nos anos mais recentes, têm surgido apósitos com concentrações maiores (8%) deste fármaco que se têm mostrado mais eficazes e seguros no controlo temporário da dor, principalmente nos primeiros 3 meses de aplicação²⁷⁻²⁹. Teoricamente, a principal vantagem na utilização destes apósitos tópicos prende-se, assim como com a lidocaína, a uma menor interacção medicamentosa, maior tolerabilidade e ausência de uma titulação mais lenta.

Quando a monoterapia não se revela eficaz, o clínico pode optar pela associação de fármacos. A selecção da associação mais adequada deve ser baseada em mecanismos de acção distintos e, eventualmente, farmacocinéticas complementares. A politerapia pode ser também uma alternativa quando se pretende uma redução de efeitos secundários, através da utilização de menores doses de fármacos que, em conjunto, tenham igual ou maior eficácia terapêutica do que em monoterapia. É importante, contudo, não esquecer que medicamentos com efeitos secundários semelhantes podem, quando em associação, potenciar e predispor ao aparecimento desses mesmos efeitos adversos. Assim e, a título de exemplo, lembrar que a associação de opióides e antidepressivos tricíclicos deve ser realizada de modo cauteloso em idosos, já que ambos predispoem uma população já por si vulnerável a períodos de maior desorientação e confusão³⁰.

Terapêuticas emergentes têm surgido nos últimos anos como alternativa às terapêuticas tradicionais. Inibidores do factor de necrose tumoral alfa como o adalimumab realizado aquando do início do herpes zoster parecem reduzir a incidência de NPH para 0,9%^{28,31}. O papel da fototerapia com UVB de banda estreita na prevenção e tratamento da NPH tem sido também objecto de investigação com resultados promissores²⁸. Alternativas como a ablação química do gânglio da raiz dorsal têm sido estudadas. Alguns grupos têm mostrado o benefício desta técnica em relação ao placebo no controlo eficaz da dor, sem complicações significativas⁸. De igual modo, a injeção intradérmica de toxina botulínica tem sido avaliada como eventual opção de recurso. Embora sejam ainda reduzidos os estudos que detenham a sua atenção sobre este procedimento, os

resultados têm mostrado que a eficácia terapêutica vai decrescendo após a primeira semana de administração³². A estimulação eléctrica transcutânea do nervo (TENS) parece, numa investigação preliminar, reduzir significativamente a dor associada à NPH^{28,33}.

CONCLUSÃO

Os antidepressivos tricíclicos, a gabapentina, a pregabalina e a lidocaína tópica constituem os fármacos de primeira linha no tratamento da NPH. Os antidepressivos tricíclicos em doses mais elevadas levantam, no entanto, algumas questões de segurança na população mais idosa, sendo a lidocaína tópica uma alternativa razoável neste grupo. Alguns estudos parecem mostrar uma maior eficácia da pregabalina sobre os antidepressivos tricíclicos, contudo estes últimos são economicamente mais acessíveis. A pregabalina tem uma farmacocinética mais cómoda do que a gabapentina, sendo necessário apenas duas administrações diárias em oposição às três da gabapentina. Como opções de segunda linha contamos com os opióides e a capsaicina tópica, esta última muito promissora quando utilizada em concentrações mais elevadas. A combinação de fármacos, nomeadamente a associação da gabapentina a antidepressivos tricíclicos ou opióides é recomendada quando a resposta à monoterapia é parcial. Algumas terapêuticas como a TNS têm mostrado resultados promissores no tratamento da NPH, sendo necessário aguardar pelos resultados de amostras mais significativas.

BIBLIOGRAFIA

1. Thyregod HG, Rowbotham MC, Peters M, Possehn J, Berro M, Petersen KL. Natural history of pain following herpes zoster. *Pain*. 2007;128(1-2):148-56.
2. James WD, Berger TG, Elston DN. Viral Diseases. In: James Wd, Berger TG, Elston DM, editors. *Andrew's diseases of the Skin, Clinica Dermatology*. 11th Ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2011.p 372-7.
3. Cao H, Zhu C, Liu J, Wet cupping therapy for treatment of herpes zoster: a systematic review of randomized controlled trials. *Altern Ther Health Med*. 2010;16(6):48-54.
4. Madkan V, Sra K, Brantley J, Carrasci J, Mendonza N, Trying S. Human Herpesviruses. In: Bologna

Artigo de Revisão

- JL, Jorizzo JL, editors. *Dermatology*. 2nd Ed. New York: Mosby Elsevier; 2008. p. 1204-8.
5. Irving GA, Backonja MM, Duntzman E. A multicenter, randomized, double-blind, controlled study of NGX-4010, a high-concentration capsaicin patch, for the treatment of postherpetic neuralgia. *Pain Med*. 2011; 12:99-109.
 6. Rowbotham MC, Petersen KL. Zoster-associated pain and neural dysfunction. *Pain*. 2001;93:1-5.
 7. Volpi A, Gatti A, Pica F, Bellino S, Marsella LT, Sabato AF. Clinical and psychosocial correlates of post-herpetic, neuralgia. *J Med Virol*. 2008; 80: 1646-52.
 8. Chun-Jing H, Yi-Ran L, Hao-Xiong N. Effects of dorsal root ganglion destruction by adriamycin in patients with postherpetic neuralgia. *Acta Cir Bras*. 2012;27(6): 404-9.
 9. Tyring SK, Beutner KR, Tucker BA, Anderson WC, Crooks RJ. Antiviral therapy for herpes zoster: randomized, controlled clinical trial of valacyclovir and famciclovir therapy in immunocompetent patients 50 years and older. *Arch Fam Med*. 2000; 9:863-9.
 10. McDonald EM, de Kock J, Ram FS. Antivirals for management of herpes zoster including ophthalmicus: a systematic review of high-quality randomized controlled trials. *Antivir Ther*. 2012;17(2):255-64.
 11. Watson P. Postherpetic Neuralgia. *Clinical Evidence Handbook*. 2011; 84(6):301-3.
 12. Fett N. Gabapentin not shown to prevent postherpetic neuralgia. *Arch Dermatol*. 2012; 148(3):400-1.
 13. Chen N, Li Q, Zhang Y, Zhou M, Zhou D, He L. Vaccination for preventing postherpetic neuralgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(3): CD007795.
 14. Jensen MP, Chodroff MJ, Dworkin RH. The impact of neuropathic pain on health-related quality of life: review and implications. *Neurology*. 2007;68:1178-82.
 15. Johnson RW, Bouhassira D, Kassianos G, Leplège A, Schmader KE, Weinke T. The impact of herpes zoster and post-herpetic neuralgia on quality-of-life *BMC Med*. 2010; 8:37.
 16. Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *European Federation of Neurological Societies, Eur J Neurol*. 2010;17(9):1113-e88.
 17. Hempenstall K, Nurmikko TJ, Johnson RW, A Hern RP, Rice AS. Analgesic therapy in postherpetic neuralgia: A quantitative systematic review. *PLoS Med*. 2005;2:e164.
 18. Attal N, Cruccu G, Haanpa M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T, et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol*. 2006; 13:1153-69.
 19. Rowbotham MC, Reisner LA, Davies PS, Fields HL. Treatment response in antidepressant-naïve postherpetic neuralgia patients: double-blind, randomized trial. *J Pain*. 2005; 6:741-6.
 20. Rice AS, Maton S, Post Herpetic Neuralgia Study Group. Gabapentin in postherpetic neuralgia; a randomised, double-blind, controlled study. *Pain*. 2001; 94:215-24.
 21. Frampton JE, Foster RH. Pregabalin: in the treatment of postherpetic neuralgia. *Drugs*. 2005;65(1):111-8; 119-20.
 22. Achar A, Chakraborty PP, Bisai S, Biswas A, Guharay T. Comparative study of clinical efficacy of amitriptyline and pregabalin in postherpetic neuralgia. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2012;20(2):89-94.
 23. Sabatowski R, Hans G, Tacke I, Kapanadze S, Buchheister B, Baron R. Safety and efficacy outcomes of long-term treatment up to 4 years with 5% lidocaine medicated plaster in patients with post-herpetic neuralgia. *Curr Med Res Opin*. 2012;28(8):1337-46.
 24. Rowbotham MC, Petersen KL. Zoster-associated pain and neural dysfunction. *Pain*. 2001;93:1-5.
 25. Wolff RF, Bala MM, Westwood M, Kessels AG, Kleijnen J. 5% lidocaine-medicated plaster vs other relevant interventions and placebo for post-herpetic neuralgia (PHN): a systematic review. *Acta Neurol Scand*. 2011;123(5):295-309.
 26. Watson CP, Tyler KL, Bickers DR, Millikan LE, Smith S, Coleman E. A Randomized vehicle-controlled trial of topical capsaicin in the treatment of postherpetic neuralgia. *Clin Ther*. 1993 15:510-26.
 27. Backonja M, Wallace MS, Blonsky ER, Cutler BJ, Malan Jr P, Rauck R, et al. A high-concentration capsaicin patch, for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomised, double-blind study. *Lancet Neurol*. 2008 7:1106-12.
 28. Kapoor S. Pain management in postherpetic neuralgia: emerging new therapeutic options besides spinal cord stimulation. *Neuromodulation*. 2012;15(3):267.
 29. Sayanlar J, Guleyupoglu N, Portenoy R, Ashina S. Trigeminal postherpetic neuralgia responsive to treatment with capsaicin 8 % topical patch: a case report. *J Headache Pain*. 2012 (in press).
 30. Mao J, Gold MS, Backonja MM. Combination drug therapy for chronic pain: a call for more clinical studies. *J Pain*. 2011;12(2):157-66.

Artigo de Revisão

31. Javed S, Kamili QU, Mendoza N, Tying SK. Possible association of lower rate of postherpetic neuralgia in patients on anti-tumor necrosis factor-alpha. *J Med Virol* 2011;83:2051-5.
32. Emad MR, Emad M, Taheri P. The efficacy of intradermal injection of botulinum toxin in patients with post-herpetic neuralgia. *Iran Red Crescent Med J* 2011;13(5):323-7.
33. Kolšek M. TENS - An alternative to antiviral drugs for acute herpes zoster treatment and postherpetic neuralgia prevention. *Swiss Med Wkly*. 2012;141:w13229.
34. Dworkin RH, Panarites CJ, Armstrong EP, Malone DC, Pham SV. Is treatment of postherpetic neuralgia in the community consistent with evidence-based recommendations? *Pain*. 2012;153(4):869-75.