

UPDATE

PREGABALINA

TEMAS ABORDADOS

- O papel da pregabalina
- Pregabalina e neuropatia diabética
- Pregabalina e neuralgia pós-herpética
 - Pregabalina e DN Central
- Benefícios adicionais da pregabalina
 - A segurança da pregabalina

Comentário Médico:
Dr. Manoel Jacobsen Teixeira

UPDATE

PREGABALINA

Introdução

A dor neuropática (DN) é causada por lesões ou doenças que atingem o sistema somatossensitivo¹. Ela repercute de forma importante sobre a qualidade de vida das pessoas afetadas assim como provoca forte impacto econômico sobre o sistema de saúde¹. A DN pode ser atribuída a diferentes fatores centrais ou periféricos (**Tabela 1**)² e em muitos casos os pacientes não recebem tratamento adequado, tanto em razão de diagnósticos incorretos como por falta de administração de fármacos eficazes¹.

A prevalência de DN varia de 0,9% a 17,9%, conforme os diferentes dados epidemiológicos disponíveis³, e é considerada uma doença frequente.

Tabela 1. (Adaptada) Origem e Principais Causas de Dor Neuropática²

ETIOLOGIA	EXEMPLOS DESTACADOS
Neuropatias focais	Neuralgia pós-herpética; Vasculite; Dor neuropática pós-operatória; Dor de membro fantasma; Síndromes específicas (neuralgia do trigêmeo etc.).
Polineuropatias	Diabetes; Alcoolismo; Fármacos (antirretrovirais, quimioterapia, isoniazida etc.); Neoplasias; Infecções (HIV, etc.).
Causas centrais	Lesões vasculares (acidente vascular cerebral); Traumatismo cranioencefálico ou trauma raquimedular; Infecções; Tumores.
Outras causas	Síndrome de dor regional complexa; Síndromes mistas.

● **O papel da pregabalina**

Os fármacos do grupo gabapentinoides são considerados produtos de primeira linha para o tratamento da DN⁴. Entre eles destaca-se a pregabalina, que age como ligante das subunidades alfa-2-delta dos canais de cálcio pré-sinápticos voltagem-dependentes⁵. Por esse mecanismo, a pregabalina regula a entrada de cálcio nos neurônios, diminuindo, assim, a liberação de neurotransmissores excitatórios nas sinapses⁴.

Diferentemente de outros fármacos do grupo gabapentinoides, a pregabalina tem farmacocinética linear, o que facilita o ajuste da dose⁴. Entre outras vantagens importantes, vale ressaltar que a pregabalina praticamente não apresenta ligação proteica⁵, não participa do metabolismo hepático⁵, é eliminada pelos rins⁵ e não se associa a interações farmacocinéticas relevantes⁵.

● **Pregabalina e neuropatia diabética**

O diabetes é uma doença comum, cuja incidência tem aumentado em todo o mundo⁶. Uma de suas principais complicações é a neuropatia, que por sua vez está na origem da polineuropatia⁶. A DN em pacientes diabéticos precisa de tratamento, já que compromete a qualidade de vida e o sono desses pacientes e pode induzir a ansiedade e a depressão⁶. Uma metanálise com estudos de alta qualidade metodológica demonstrou que a pregabalina é superior ao placebo no controle da DN e na melhora dos distúrbios do sono dos pacientes com esse perfil⁶.

● **Pregabalina e neuralgia pós-herpética**

A neuralgia pós-herpética é uma síndrome associada à DN que pode persistir durante meses ou anos após a resolução do episódio de herpes zóster⁷. Estima-se que entre 5% e 20% dos pacientes que apresentam herpes zóster evoluam com essa neuralgia⁷, que pode incluir manifestações como alodinia, hiperalgesia e/ou disestesias, entre outras⁷.

Foi demonstrado que a terapia com pregabalina 150 a 600 mg/dia, com titulação progressiva da dose⁷, é um tratamento eficaz para a neuralgia pós-herpética⁸.

Como a pregabalina não é metabolizada pelo sistema do citocromo P450, ela representa uma opção particularmente útil para pacientes idosos com neuralgia pós-herpética, já que nessa faixa etária é frequente o uso de diversas medicações concomitantes⁷.

● **Pregabalina e DN Central**

A DN de origem central pode ter diversas causas, entre elas a seqüela de acidente vascular cerebral (AVC), a esclerose múltipla e lesões da medula⁹. Estima-se entre 2% e 8% a prevalência de DN central em pacientes que apresentaram AVC. Diferentemente do que ocorre com a DN de origem periférica, a DN de origem central pode surgir meses ou anos após a lesão inicial⁹.

A pregabalina, em doses de até 600 mg/dia, mostrou-se eficaz no tratamento da DN de origem central em pelo menos três estudos de boa qualidade¹⁰. Destaca-se a eficácia da pregabalina em pacientes com DN por lesões medulares⁹.



Figura 1 (Adaptada). "Tríade de dor". A pregabalina tem ação sobre os três componentes da tríade

Benefícios adicionais da pregabalina

O tratamento eficaz da dor crônica com componente neuropático é um verdadeiro desafio clínico, principalmente devido à sua associação com distúrbios do sono e do comportamento, formando a chamada "tríade de dor" (Figura 1)⁵.

Devido ao seu mecanismo de ação neuromoduladora⁴, a pregabalina diminui a DN e também mostra eficácia comprovada na melhora da qualidade do sono e da ansiedade⁶.

A segurança da pregabalina

A pregabalina é um fármaco geralmente bem tolerado, mesmo quando utilizado em pacientes que fazem uso concomitante de diversas outras medicações⁵. As taxas de abandono do tratamento por efeitos adversos são baixas⁵. Os eventos adversos mais frequentes são sonolência, tontura e edema periférico⁵, que podem diminuir ou desaparecer com a manutenção do tratamento⁵. Em geral, a probabilidade de aparecimento de eventos adversos aumenta com o incremento da dose⁸.

A pregabalina é excretada pela urina, motivo pelo qual deve ser utilizada com cuidado em pacientes com insuficiência renal².

Conclusões

- A pregabalina é um fármaco de primeira linha para o tratamento da DN¹;
- O tratamento com pregabalina está associado à melhora significativa e rápida da DN de diferentes etiologias, incluindo a polineuropatia diabética e a neuralgia pós-herpética⁵;
- O uso de pregabalina está relacionado à baixa probabilidade de interações farmacocinéticas, sendo este, portanto, um fármaco útil em pacientes tratados concomitantemente com outras medicações⁵;
- A pregabalina é bem tolerada e pode desencadear eventos adversos leves, que tendem a diminuir com a manutenção do tratamento⁵.

Referências Bibliográficas:

1. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: systematic review, meta-analysis and updated NeuPSIG recommendations. *Lancet Neurol.* 2015;14(2):162–173.
2. Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol.* 2010;9(8):807–19.
3. van Hecke O, Austin SK, Khan RA, et al. Neuropathic pain in the general population: a systematic review of epidemiological studies. *Pain.* 2014;155(4):654–62.
4. Hennemann-Krause L, Sredni S. Systemic drug therapy for neuropathic pain. *Rev Dor. São Paulo.* 2016;17(Suppl 1):S91–4.
5. De Sanctis-Briggs V, Guitart-Vela J, Vargas M et al. Eficacia y tolerancia de la pregabalina en el tratamiento del dolor neuropático. Estudio multicéntrico. *Rev Soc Esp Dolor* 2011; 18(5): 267-275.
6. Zhang SS, Wu Z, Zhang LC, et al. Efficacy and safety of pregabalin for treating painful diabetic peripheral neuropathy: a meta-analysis. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2015;59(2):147-59.
7. Mallick-Searle T, Snodgrass B, Brant JM. Postherpetic neuralgia: epidemiology, pathophysiology, and pain management pharmacology. *J Multidiscip Healthc.* 2016;9:447-454.
8. Moore RA, Straube S, Wiffen PJ, et al. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 3. Art. No.: CD007076.
9. Watson JC, Sandroni P. Central Neuropathic Pain Syndromes. *Mayo Clin Proc.* 2016;91(3):372-85.
10. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, et al. Antiepileptic drugs for neuropathic pain and fibromyalgia - an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 11. Art. No.: CD010567.

Dr. Manoel Jacobsen Teixeira CRM SP: 17.968

Graduação em Medicina pela Universidade de São Paulo (USP), mestrado em Medicina-Neurologia pela USP e doutorado em Neurologia pela USP. Professor titular da USP, Diretor da Divisão de Neurocirurgia Funcional do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP e da Divisão de Clínica Neurocirúrgica do Instituto Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP.

O conceito sobre a dor neuropática (DN) deve ser reanalisado para ser mais bem inserido no ambiente clínico, pois a constatação da lesão causal não é aplicável rotineiramente aos doentes com neuralgia idiopática dos nervos sensitivos da face, polineuropatias periféricas de fibras finas, etc¹. Há, também, evidências de que haja componentes nociceptivos e neuropáticos nas doenças inflamatórias e degenerativas do sistema músculoesquelético, como na lombalgia crônica².

A DN repercute desfavoravelmente no desempenho das pessoas, não apenas em função do sofrimento que gera, mas também dos déficits neurológicos e das repercussões funcionais que a ela se associam³.

A prevalência da DN é muito elevada nos hospitais, nos consultórios e nas clínicas especializadas e tende a aumentar, pois a média de vida da população aumenta e as doenças naturalmente fatais são mais bem controladas⁴.

A incompreensão dos mecanismos de sua ocorrência, a seleção incorreta do tratamento, o diagnóstico e o manejo inadequados das morbidades associadas à DN são as razões da insatisfação ligada ao seu tratamento. Medicamentos e procedimentos fundamentados na fisiopatologia da DN, que também melhorem o afeto, o humor, o sono e os déficits associados, e que previnam suas repercussões e incapacidades são as bases do tratamento. Os medicamentos devem ser tolerados e adequados à labilidade natural do doente neurológico e à população geriátrica, habitualmente mais acometida pelas neuropatias⁵.

Na maioria dos guias de recomendações, os antidepressivos tricíclicos (ADTs), os inibidores seletivos da recaptura da serotonina e da noradrenalina (ISRSNs) e os gabapentinóides são considerados medicamentos de primeira linha, e o tramadol e os opioides, de segunda linha⁵⁻⁷. Os ADTs causam muitas adversidades como xerostomia, obstipação intestinal, retenção urinária, hipotensão postural, arritmias cardíacas e comprometimento cognitivo e, ainda, são contraindicados para pessoas com doença cardíaca, epilepsia, prostatismo, déficit cognitivo, glaucoma, etc⁸. Os antidepressivos inibidores seletivos da recaptura da serotonina (ISRSs) são ineficazes; os ISRSNs, como a duloxetina e a venlafaxina, causam náuseas, sonolência, tonturas e são menos eficazes. Os opioides causam muitos efeitos adversos como obstipação, náuseas, anormalidades endocrinológicas e do sono, psicodependência e diversificação do uso⁵. Os emplastos de lidocaína e o creme de capsaicina apenas reduzem a dor e a alodinia localizadas⁹. **Os anticonvulsivantes pregabalina e gabapentina são os medicamentos mais utilizados para tratar a DN, pois exercem atividade analgésica, reduzem a sensibilização central, melhoram a alodinia, regularizam o sono e atuam na ansiedade, condições essas que agravam e desencadeiam ou são desencadeadas pela dor¹⁰. Adicionalmente, são bem tolerados e seguros, mesmo na população geriátrica. A pregabalina é mais eficaz e causa menos efeitos adversos do que a gabapentina. Além disso, apresenta cinética linear, pode ser administrada apenas 2 vezes ao dia e é titulada mais rapidamente do que a gabapentina, o que melhora a eficácia e a adesão ao tratamento⁷.** Muitas vezes, é necessária a associação com fármacos de classes diferentes e com mecanismos de ação diferentes para haver alívio satisfatório da DN⁶.

Neuropatia diabética (ND). Instala-se ND em 59 a 66% dos diabéticos e polineuropatia diabética dolorosa (PNDD) em 11% a 20%⁸ dos doentes com ND. O tratamento da ND deve incluir o controle da glicemia, a modificação do estilo de vida, a redução do consumo de álcool e do peso corpóreo e o uso de medicamentos neuroprotetores e neurotróficos⁸. O número necessário de doentes com PNDD tratados com ADT para que 1 apresente 50% de melhora da dor (NNT) é 2,15, mas o número necessário de doentes tratados para que 1 sofra adversidade (NNH) é baixo, ou seja, de 4,2 a 10,7. O NNT da duloxetina varia de 1,3 a 5,15; o NNT da venlafaxina varia de 2,2 a 5,1 e seu NNH para ocorrência de adversidades leves é 9,6, e graves, 16,2. O NNT da pregabalina varia de 4,5 a 6,35, às custas de pouco efeitos adversos, geralmente, sem gravidade. O NNT dos opioides é 4,95 e o dos ISRSs, 6,8, ou seja, muito elevado^{5,8}. Concentrações elevadas de capsaicina são contraindicadas para os doentes com PNDD devido à dessensibilização nociceptiva que aumenta o risco de lesões cutâneas⁶.

Neuralgia pós-herpética (NPH). A vacinação com vírus vivos atenuados reduz, mas não elimina a ocorrência da erupção e é inconsistente o valor profilático dos antivirais¹¹. O NNT dos ADTs para tratar a NPH é 2,85, mas às custas de numerosas adversidades¹¹. O NNT da pregabalina é 4,2^{5,7}, ou seja, bastante apropriado. Os opioides são utilizados em doses baixas e titulados lentamente para propiciar alívio, enquanto se aguardam os benefícios dos agentes de primeira linha; seu NNT é 2,65. O creme de capsaicina a 0,025% ou 0,075% proporciona resultados inconsistentes¹²; os NNTs da capsaicina a 8% variam de 8 a 10¹³. O emplastro de lidocaína a 5% proporciona alívio apenas da alodinia e do componente periférico da dor⁹. Não há evidências de eficácia da duloxetina e da venlafaxina¹². A combinação de um gabapentinoide, ADT ou opioide com emplastro de lidocaína a 5% melhora a analgesia¹².

Dor central. Os ISRSs e os ISRSNs são ineficazes no tratamento de doentes com dor central¹⁴. **De acordo com um estudo, a pregabalina proporcionou melhora da qualidade do sono, da ansiedade e da impressão global de mudança decorrente do infarto encefálico¹⁵.** A dor mielopática deve ser tratada com ADTs, gabapentina, pregabalina, opioides e, eventualmente, com lamotrigina e canabinóides^{16,17}. O NNT combinado dos canabinóides (dronabinol, tetrahydrocannabinol, nabilona e canabidiol) no alívio da dor central é 3,46.

Conclusões

De acordo com o último consenso do grupo de interesse em DN da Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP)⁵, há fortes recomendações para o uso de ADTs, ISRSNs, pregabalina e gabapentina, fracas (segunda linha) recomendações para o uso do emplastro de lidocaína, creme de capsaicina e tramadol, e mais fracas (terceira linha) para os opioides fortes e a toxina botulínica. Foram inconclusivas as indicações dos canabinóides e outros anticonvulsivantes, antidepressivos ou produtos tópicos.

Referências Bibliográficas: 1. Bennett GJ. Neuropathic pain: a crisis of definition? *Anesth Analg.* 2003;97(3):619-20. 2. Baron R, Binder A, Attal N, Casale R, Dickenson AH, Treede RD. Neuropathic low back pain in clinical practice. *Eur J Pain.* 2016;20:861-7. 3. Meyer-Rosberg K, Kvarnström A, Kinnman E, Gordh T, Nordfors LO, Kristofferson A. Peripheral neuropathic pain a multidimensional burden for patients. *Eur J Pain.* 2001;5:379-89. 4. Bouhassira D, Lantéri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain.* 2008;136:380-7. 5. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2015;14:162-73. 6. Moulin D, Boulanger A, Clark AJ, Clarke H, Dao T, Finley GA, et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain: revised consensus statement from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manag.* 2014;19:328-35. 7. 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. *Eur J Neurol.* 2010;17:1113-23. 8. Javed S, Alam U, Malik RA. Burning through the pain: treatments for diabetic neuropathy. *Diabetes Obes Metab.* 2015;17:1115-25. 9. Derry S, Wiffen PJ, Moore RA, Quinlan J. Topical lidocaine for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;7:CD010958. 10. Baron R, Freynhagen R, Tolle TR, Cloutier C, Leon T, Murphy TK, et al. The efficacy and safety of pregabalin in the treatment of neuropathic pain associated with chronic lumbosacral radiculopathy. *Pain.* 2010;150:420-7. 11. Fashner J, Bell AL. Herpes zoster and postherpetic neuralgia: prevention and management. *Am Fam Physician.* 2011;83:1432-7. 12. Aruffo CE. Review of current guidelines on the care of postherpetic neuralgia. *Postgrad Med.* 2011;123:134-42. 13. Derry S, Sven-Rice A, Cole P, Tan T, Moore RA. Topical capsaicin (high concentration) for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(2):CD007393. 14. Vranken JH, Hollmann MW, van der Vegt MH, Kruis MR, Heesen M, Vos K, et al. Duloxetine in patients with central neuropathic pain caused by spinal cord injury or stroke: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain.* 2011;152:267-73. 15. Kim JS, Bashford G, Murphy TK, Martin A, Dror V, Cheung R. Safety and efficacy of pregabalin in patients with central post-stroke pain. *Pain.* 2011;152:1018-23. 16. Finnerup NB, Baasrup C. Spinal cord injury pain: mechanisms and management. *Curr Pain Headache Rep.* 2012;16:207-16. 17. Cardenas DD, Nieshoff EC, Suda K, Goto S, Samin L, Kaneko T, et al. A randomized trial of pregabalin in patients with neuropathic pain due to spinal cord injury. *Neurology.* 2013;80:533-9.