

A PREGABALINA
É EFICAZ E
BEM TOLERADA
COMO TRATAMENTO
ADJUVANTE NA
INTERRUPÇÃO
DO USO DE
BENZODIAZEPÍNICOS



achē | (snc)





A PREGABALINA É EFICAZ E BEM TOLERADA COMO TRATAMENTO ADJUVANTE NA INTERRUÇÃO DO USO DE BENZODIAZEPÍNICOS

Resumo objetivo elaborado pelo Comitê de Redação Científica da SIIC com base no artigo original:

Pregabalin for the discontinuation of long-term benzodiazepines use: An assessment of its effectiveness in daily clinical practice

Autores: Bobes J, Rubio G, Tera A, Cervera G, López-Gomez V, Vilardaga I, Pérez M (Espanha)

Fonte: *European Psychiatry* 2012;27:301-307.

INTRODUÇÃO

Os benzodiazepínicos (BZDs) são fármacos utilizados com frequência^{1,2}. Embora apresentem eficácia no tratamento a curto prazo da ansiedade e dos distúrbios do sono, existem preocupações quanto aos problemas que podem ser causados pelo abuso dessas substâncias³. Além disso, questionam-se a eficácia e a segurança desses fármacos quando usados por longo prazo, incluindo o risco de dependência e a síndrome de abstinência quando a administração é interrompida^{3,4}.

Estima-se que de 30% a 40% dos indivíduos que fazem uso prolongado de BZDs apresentem alguma dificuldade para a interrupção do uso⁴. O manejo da descontinuação do uso dos BZDs inclui a redução gradual da dose e o suporte psicológico, se necessário⁵. O tratamento farmacológico adjuvante também pode facilitar a interrupção do uso de BZDs, por exemplo com a adoção de buspirona, antidepressivos (trazodona, imipramina) e anticonvulsivantes (valproato, carbamazepina)⁶. Uma revisão sistemática recente mostrou que apenas a carbamazepina foi um fármaco útil na interrupção dos BZDs, porém embora ela tenha melhorado a taxa de pacientes livres de BZDs, a melhora nos sintomas de abstinência foi discreta⁶. Seu uso também é limitado por efeitos adversos e interações medicamentosas^{6,7}.

A pregabalina é um ligante alfa2-delta que apresenta propriedades ansiolíticas, anticonvulsivantes e analgésicas⁸. Em pacientes com transtorno de ansiedade generalizada (TAG), a pregabalina tem efeito ansiolítico semelhante ao do alprazolam, lorazepam e venlafaxina⁹, além de eficácia sobre os sintomas depressivos desses pacientes¹⁰ e na melhora do sono¹¹. Em estudo randomizado e duplo-cego, a pregabalina mostrou eficácia semelhante à da naltrexona no tratamento da dependência ao álcool¹².

Em um estudo aberto, a pregabalina (225-900 mg/dia), administrada como tratamento adjuvante na interrupção do uso de BZDs, promoveu uma redução significativa dos sintomas de ansiedade, e todos os quinze pacientes participantes conseguiram suspender o uso dos BZDs¹³.

O presente estudo avaliou a evolução a curto prazo do processo de retirada de BZDs na prática clínica na Espanha e teve como objetivo avaliar a eficácia e a tolerabilidade da pregabalina no tratamento dos sintomas de abstinência de BZDs em usuários de longo prazo¹⁴.

MÉTODOS

Um estudo prospectivo e observacional, realizado em 2007, incluiu pacientes com idade ≥ 18 anos, com dependência de BZDs conforme o DSM-IV-TR, que foram submetidos à retirada ambulatorial desses fármacos. Foram excluídos pacientes com transtornos psiquiátricos maiores, como esquizofrenia, transtorno bipolar ou depressão maior recorrente, e gestantes. Os pacientes foram seguidos por doze semanas e avaliados no início do estudo e nas semanas 1, 2, 8 e 12. Foi realizado exame de urina para a pesquisa de BZDs¹⁴.

Os sintomas de abstinência foram avaliados pelo *Benzodiazepine Withdrawal Symptom Questionnaire* (BWSQ)¹⁵ em todas as visitas. A Escala de Ansiedade de Hamilton (HARS)¹⁶, a Escala de Impressão Clínica Global (CGI)¹⁷ e a Escala de Incapacidade de Sheehan (SDS)¹⁸ também foram aplicadas. A tolerabilidade foi avaliada pela Escala de Likert de 4 pontos.

O desfecho primário de eficácia foi a taxa de sucesso do estado livre de BZD na semana 12 pelo exame urinário. Os pacientes que abandonaram o estudo foram considerados como insucesso na interrupção do uso dos BZDs. Outros desfechos incluíram a intensidade dos sintomas de abstinência pela BWSQ e as pontuações nas escalas HARS, CGI e SDS¹⁴.

RESULTADOS

Na análise final foram incluídos 282 pacientes com idade média de 41 ± 10 anos; 55% deles eram do sexo masculino. Setenta e um pacientes (25,2%) abandonaram o estudo. Os motivos para o abandono foram perda de seguimento (n = 22; 7,8%), solicitação do paciente (n = 15; 5,3%), recidiva (n = 7; 2,5%), tolerabilidade ruim (n = 6; 2,1%), ou-

tros motivos (n = 12; 4,3%) e motivos desconhecidos (n = 9; 3,2%)¹⁴.

A duração da dependência foi de $2,1 \pm 3,4$ anos. Quarenta e seis por cento faziam uso de alprazolam, 11% de lorazepam, 6% de clorazepato, 6% de diazepam, 5% de outros benzodiazepínicos e 25% de dois ou mais BZDs. A pontuação total na escala HARS no início do estudo foi de $24,7 \pm 10,2$; na SDS, de $18,7 \pm 6,7$; e na CGI, de $4,5 \pm 1,0$ ¹⁴.

Noventa e sete pacientes (34%) apresentaram outro transtorno psiquiátrico: 13% transtorno de ansiedade, 10% transtorno de personalidade, 8% transtorno depressivo e 3% outros transtornos. Abuso de outras substâncias, excluindo cafeína e nicotina, foi comum entre os pacientes estudados (47%): polissubstâncias (18%), álcool (11%), opioides (7%), maconha (5%), cocaína (5%), sedativos ou hipnóticos (1%), outras (<1%)¹⁴.

A dose inicial de pregabalina foi de 127 ± 79 mg/dia (25 a 450 mg/dia). As doses médias nas semanas 1, 2 e 4 foram de 184 ± 102 , 235 ± 108 e 288 ± 136 mg/dia, respectivamente. A dose média na semana 12 foi de 315 ± 166 mg/dia (25 a 600 mg/dia). A pregabalina foi iniciada em monoterapia em 62% dos pacientes, enquanto 38% receberam pregabalina em combinação com outros fármacos (27% diazepam, 16% clonazepam, 12% mirtazapina, 9% alprazolam, 9% lorazepam). A psicoterapia foi realizada em 32% dos pacientes¹⁴.

A taxa de insucesso de interrupção do uso de BZDs foi de 52% (IC 95%: 46%-58%). Entre os pacientes que completaram as doze semanas de seguimento, a taxa de sucesso foi de 70% (IC 95%: 63%-76%). A taxa de sucesso em mulheres e homens foi de 58% (IC 95%: 49%-67%) e 46% (IC 95%: 38%-55%), respectivamente. A taxa de sucesso foi de 49% (IC 95%: 41%-56%) com o uso de pregabalina em monoterapia e de 58% (IC 95%: 48-67%) entre aqueles que receberam pregabalina com outros fármacos ($p = 0,1263$). Não houve diferença no estado livre de BZD entre os BZDs utilizados; também não houve diferença nos resultados quanto à presença do abuso de outras substâncias¹⁴.

Em relação aos sintomas de abstinência de BZDs, a pontuação na escala BWSQ diminuiu progressivamente e significativamente de $11 \pm 7,5$ na semana 1 para $4,4 \pm 5,5$ na semana 12. Os pacientes tratados com pregabalina apresentaram melhora pronunciada e significativa dos sintomas de ansiedade ao longo do estudo. Houve uma redução de 69% da pontuação da escala HARS. No início do estudo, 84% dos pacientes apresentavam ansiedade de moderada a grave, enquanto no final do estudo 50% tiveram remissão dos sintomas de ansiedade e 35% apresentaram sintomas leves. A melhora dos sintomas de ansiedade já era evidente na semana 1¹⁴.

A escala CGI também registrou a melhora significativa dos sintomas desde a semana 1 na avaliação do médico e desde a semana 2 na avaliação do paciente. No final do estudo, a melhora foi im-

portante e semelhante tanto na avaliação médica como na avaliação do paciente. Finalmente, a escala SDS também mostrou a melhora significativa dos participantes¹⁴.

Quanto à tolerabilidade à pregabalina, na semana 1 ela foi considerada boa ou excelente por 80% dos médicos e por 64% dos pacientes, enquanto na semana 12 essa avaliação foi de 90% e 83% respectivamente¹⁴.

DISCUSSÃO

O presente estudo mostrou que a pregabalina está associada a importante taxa de sucesso na interrupção do uso de BZDs. Além disso, ela promoveu uma redução significativa e clinicamente relevante dos sintomas de ansiedade e de abstinência nos pacientes avaliados. A melhora dos sintomas de ansiedade foi evidente já na primeira semana. O rápido início de ação ansiolítica da pregabalina pode ter papel importante no sucesso da interrupção do uso de BZDs. A pregabalina apresentou boa tolerabilidade¹⁴.

Concluindo, o presente estudo indica que a pregabalina é eficaz e bem tolerada como tratamento adjuvante na interrupção do uso de BZDs, pois melhora os sintomas de ansiedade e de abstinência¹⁴.

Referências Bibliográficas:

- 1 - Ohayon MM, Lader MH. Use of psychotropic medication in the general population of France, Germany, Italy, and the United Kingdom. *J Clin Psychiatry* 2002;63:817-25.
- 2 - Paulose-Ram R, Jonas BS, Orwig D, Safran MA. Prescription psychotropic medication use among the U.S. adult population: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *J Clin Epidemiol* 2004;57:309-17.
- 3 - Rosenbaum JF. Attitudes toward benzodiazepines over the years. *J Clin Psychiatry* 2005;66(Suppl.2):4-8.
- 4 - Ashton H. The treatment of benzodiazepine dependence. *Addiction* 1994;89: 1535-41.
- 5 - Ashton H. The diagnosis and management of benzodiazepine dependence. *Curr Opin Psychiatry* 2005;18:249-55.
- 6 - Denis C, Fatseas M, Lavie E, Auriacombe M. Pharmacological interventions for benzodiazepine mono-dependence management in outpatient settings. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD005194.
- 7 - Prince V, Turpin KR. Treatment of alcohol withdrawal syndrome with carbamazepine, gabapentin, and nitrous oxide. *Am J Health Syst Pharm* 2008;65: 1039-47.
- 8 - Tassone DM, Boyce E, Guyer J, Nuzum D. Pregabalin: a novel gamma-aminobutyric acid analogue in the treatment of neuropathic pain, partial-onset seizures, and anxiety disorders. *Clin Ther* 2007;29:26-48.
- 9 - Owen RT. Pregabalin: its efficacy, safety and tolerability profile in generalized anxiety. *Drugs Today (Barc)* 2007;43:601-10.
- 10 - Stein DJ, Baldwin DS, Baldinetti F, Mandel F. Efficacy of pregabalin in depressive symptoms associated with generalized anxiety disorder: a pooled analysis of 6 studies. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008;18:422-30.
- 11 - Hindmarch I, Dawson J, Stanley N. A double-blind study in healthy volunteers to assess the effects on sleep of pregabalin compared with alprazolam and placebo. *Sleep* 2005;28:187-93.
- 12 - Martinotti G, Di Nicola M, Tedeschi D, Andreoli S, Reina D, Pomponi M, et al. Pregabalin versus naltrexone in alcohol dependence: results from a multicenter, randomized, double-blind, comparison trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008;18(Suppl. 4):S523 [abstract].
- 13 - Oulis P, Konstantakopoulos G, Kouzoupis AV, Masdrakis VG, Karakatsanis NA, Karapoulos E, et al. Pregabalin in the discontinuation of long-term benzodiazepines' use. *Hum Psychopharmacol* 2008;23:337-40.
- 14 - Bobes J, Rubio G, Tera A, Cervera G, Lopez-Gomez V, Vilardaga I, Perez M. Pregabalin for the discontinuation of long-term benzodiazepines use: an assessment of its effectiveness in daily clinical practice. *European Psychiatry* 2012;27:301-307.
- 15 - Tyrer P, Murphy S, Riley P. The Benzodiazepine Withdrawal Symptom Questionnaire. *J Affect Disord* 1990;19:53-61.
- 16 - Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol* 1959;32:50-5.
- 17 - Guy W. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology - Revised (DHEW Publ No ADM 76-338). Rockville (MD, U.S.). Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, NIMH Psychopharmacology Research Branch, Division of Extramural Research Programs; 1976. p. 218-22.
- 18 - Sheehan DV, Harnett-Sheehan K, Raj BA. The measurement of disability. *Int Clin Psychopharmacol* 1996;11(Suppl.):S89-95.