

COMPARAÇÃO
DA EFICÁCIA
ENTRE PREGABALINA
E BENZODIAZEPÍNICOS
NO TRATAMENTO
DE SINTOMAS
PSIQUIÁTRICOS E
SOMÁTICOS DO TAG



COMPARAÇÃO DA EFICÁCIA ENTRE PREGABALINA E BENZODIAZEPÍNICOS NO TRATAMENTO DE SINTOMAS PSIQUIÁTRICOS E SOMÁTICOS DO TAG

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

Comparative efficacy of pregabalin and benzodiazepines in treating the psychic and somatic symptoms of generalized anxiety disorder

Autores: R. Bruce Lydiard, Karl Rickels, Barry Herman e Douglas E. Feltner (EUA)

Fonte: *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2010;13:229-241.

INTRODUÇÃO

O transtorno de ansiedade generalizada (TAG) é uma doença com prevalência aproximada de 5,7%¹, em geral com evolução crônica e pode ser observada em qualquer período da vida, sendo que mais da metade dos pacientes apresentam sintomas de moderados a graves cinco anos após as primeiras manifestações². Além dos sintomas psiquiátricos, o TAG desencadeia sintomas somáticos, os quais podem ocorrer mesmo sem que os primeiros tenham surgido³. No atendimento primário, a maioria dos pacientes com TAG apresenta mais sintomas somáticos do que psiquiátricos⁴.

Os fármacos atuais apresentam diferentes efeitos sobre os sintomas psiquiátricos e somáticos associados ao TAG⁵. Os benzodiazepínicos parecem ter maior eficácia sobre os sintomas somáticos do que sobre os psiquiátricos, enquanto os antidepressivos têm maior eficácia sobre estes⁶.

Recentemente foi demonstrada a eficácia da pregabalina no tratamento do TAG^{7,8}. A pregabalina age modulando a liberação de neurotransmissores excitatórios e monoaminérgicos^{9,10}, com eficácia tanto nos sintomas psiquiátricos quanto nos somáticos^{5,7,8}.

O objetivo do presente estudo foi avaliar a eficácia da pregabalina no tratamento dos sintomas psiquiátricos e somáticos do TAG e se essa substância se associa à melhora mais precoce dos sintomas do que os benzodiazepínicos de alta potência (alprazolam e lorazepam)⁵.

MÉTODOS

Foi realizada uma análise conjunta de seis estudos randomizados, duplos-cegos e controla-

dos com placebo sobre o uso da pregabalina no TAG. Os estudos tiveram duração de quatro a seis semanas e utilizaram doses fixas. Em três estudos foi feita a comparação das doses de 150 e 600 mg/dia com lorazepam (6 mg/dia) ou placebo^{11,12}, sendo que um deles não teve os dados publicados. O quarto estudo usou pregabalina (300, 450 ou 600 mg/dia), alprazolam (1,5 mg/dia) ou placebo⁸. O quinto estudo utilizou pregabalina (200, 400 ou 450 mg/dia) ou placebo⁷, enquanto o sexto usou pregabalina 400 ou 600 mg/dia, venlafaxina (75 mg/dia) ou placebo¹³.

Todos os pacientes tinham pelo menos 18 anos de idade, diagnóstico de TAG de acordo com os critérios do DSM-IV e pontuação na escala de ansiedade de Hamilton (HAMA) ≥ 20 , na escala de ansiedade de Covi ≥ 9 e na escala de depressão de Raskin ≤ 7 ⁵.

A eficácia foi avaliada pela pontuação total na escala HAMA, pela pontuação na subescala de sintomas psiquiátricos e pela pontuação na subescala de sintomas somáticos, assim como pela pontuação individual em cada subescala. A avaliação foi realizada no início do estudo e nas semanas 1, 2, 3 e 4 (em um estudo foi feita a avaliação também na semana 6)⁵.

RESULTADOS

No total, 1.071 pacientes receberam pregabalina, 299 receberam benzodiazepínicos (69% lorazepam e 31% alprazolam) e 484 receberam placebo. As características basais dos pacientes foram semelhantes em todos os grupos⁵.

A taxa de abandono do tratamento por efeitos adversos foi semelhante entre os pacientes que utilizaram placebo (9,3%), pregabalina

150 mg (6,2%) e pregabalina 300-450 mg (8,1%), mostrando-se discretamente maior com a pregabalina 600 mg (18,0%) e muito maior entre os pacientes que utilizaram benzodiazepínicos (28,1%)⁵.

Todos os tratamentos foram associados à redução da pontuação total da escala HAMA, sendo que a pregabalina de 300-450 mg promoveu redução de 12,2±0,4 pontos (significativamente superior ao placebo, que promoveu redução de 9,0±0,4 pontos; $p < 0,001$). A pregabalina 150 mg respondeu pela redução de 10,7±0,6 pontos ($p = 0,067$ em comparação ao placebo)⁵.

Todas as doses de pregabalina e os benzodiazepínicos foram superiores ao placebo na melhora dos sintomas psiquiátricos. A pregabalina 300-450 mg e 600 mg e os benzodiazepínicos foram superiores ao placebo na melhora dos sintomas somáticos⁵.

A eficácia relativa da pregabalina e dos benzodiazepínicos foi avaliada pelo tamanho do efeito de “d” de Cohen, com resultado de 0,27 para os benzodiazepínicos, tanto para os sintomas psiquiátricos como para os somáticos, enquanto com a pregabalina o “d” foi de 0,36 para os sintomas psiquiátricos e de 0,31 para os sintomas somáticos⁵.

A proporção de pacientes que atingiram resposta sustentada na semana 1, tanto para sintomas psiquiátricos como para somáticos, foi maior nos grupos pregabalina 300-450 e 600 mg e entre os que receberam os benzodiazepínicos, em comparação com o grupo placebo. A pregabalina 150 mg atingiu maior proporção que o placebo apenas para os sintomas psiquiátricos⁵.

A análise individual dos itens da escala HAMA mostrou que a pregabalina 300-450 mg foi associada a um benefício significativamente maior que o placebo em todo o espectro dos sintomas somáticos e psiquiátricos, com exceção do item intelectual (sintoma psiquiátrico). A pregabalina 600 mg associou-se à melhora de todos os sintomas psiquiátricos, com exceção do intelectual, e de quatro dos sete itens somáticos. Por outro lado, os benzodiazepínicos foram superiores ao placebo em apenas três itens dos sintomas psiquiátricos e dois itens dos sintomas somáticos⁵.

Pela curva de Kaplan-Meier, foi demonstrado que a pregabalina (300-450 mg) está associada a uma resposta significativamente melhor que o placebo em todos os cinco sintomas graves mais frequentes da HAMA, enquanto a

pregabalina 600 mg e os benzodiazepínicos se associaram a uma resposta melhor que o placebo em quatro desses cinco sintomas⁵.

Apenas um dos catorze itens da escala HAMA apresentou resposta tardia com pregabalina 300-450 mg, dois itens com pregabalina 600 mg e quatro itens com benzodiazepínicos⁵.

CONCLUSÃO

Nesta análise conjunta de seis estudos randomizados, duplos-cegos, controlados e de curto prazo, o tratamento do TAG com pregabalina 300 a 600 mg foi associado a uma melhora significativa dos sintomas psiquiátricos e somáticos, de acordo com a escala HAMA, desde a primeira semana de tratamento.

Referências Bibliográficas:

1. Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Merikangas KR, Walters EE (2005). Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of General Psychiatry* 2005;62:617-627.
2. Yonkers KA, Bruce SE, Dyck IR, Keller MB. Chronicity, relapse, and illness - course of panic disorder, social phobia, and generalized anxiety disorder: findings in men and women from 8 years of follow-up. *Depression and Anxiety* 2003;17:173-179.
3. Brawman-Mintzer O, Lydiard RB, Crawford MM, Emmanuel N, et al. Somatic symptoms in generalized anxiety disorder with and without comorbid psychiatric disorders. *American Journal of Psychiatry* 1994;151:930-932.
4. Wittchen HU, Kessler RC, Beesdo K, Krause P, et al. Generalized anxiety and depression in primary care: prevalence, recognition, and management. *Journal of Clinical Psychiatry* 2002;63 (Suppl. 8): 24-34.
5. Lydiard RB, Rickels K, Herman B, Feltner DE. Comparative efficacy of pregabalin and benzodiazepines in treating the psychic and somatic symptoms of generalized anxiety disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010;13:229-241.
6. Rickels K, Downing R, Schweizer E, Hassman H. Antidepressants for the treatment of generalized anxiety disorder. A placebo-controlled comparison of imipramine, trazodone, and diazepam. *Archives of General Psychiatry* 1993;50:884-895.
7. Pohl RB, Feltner DE, Fieve RR, Pande AC. Efficacy of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder: double-blind, placebo controlled comparison of BID versus TID dosing. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2005;25:151-158.
8. Rickels K, Pollack MH, Feltner DE, Lydiard RB, et al. Pregabalin for treatment of generalized anxiety disorder: a 4-week, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of pregabalin and alprazolam. *Archives of General Psychiatry* 2005;62:1022-1030.
9. Dooley DJ, Donovan CM, Pugsley TA. Stimulus-dependent modulation of [(3)H] norepinephrine release from rat neocortical slices by gabapentin and pregabalin. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2000;295:1086-1093.
10. Dooley DJ, Mieske CA, Borosky SA. Inhibition of K(+)-evoked glutamate release from rat neocortical and hippocampal slices by gabapentin. *Neuroscience Letters* 2000;280:107-110.
11. Feltner DE, Crockatt JG, Dubovsky SJ, Cohn CK, et al. (2003). A randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose, multicenter study of pregabalin in patients with generalized anxiety disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 23, 240-249.
12. Pande AC, Crockatt JG, Feltner DE, Janney CA, et al. (2003). Pregabalin in generalized anxiety disorder: a placebo-controlled trial. *American Journal of Psychiatry* 23, 240-249.
13. Montgomery SA, Tobias K, Zornberg GL, Kasper S, Pande AC. Efficacy and safety of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder: a 6-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of pregabalin and venlafaxine. *Journal of Clinical Psychiatry* 2006;67:771-782.