

Especialistas em dor opinam

pregabalina

DRA. LUCIANA MENDONÇA BARBOSA

Neurologista especialista em Dor pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

DR. DANIEL CIAMPIA. DE ANDRADE

Coordenador do Centro de Dor do Departamento de Neurologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

DR. CARLOS GUILHERME DORILEO LEITE FILHO

Médico do CFA da Sociedade Esportiva Palmeiras e da Seleção Brasileira de Futsal.

DR. ANDRÉ PEDRINELLI

Chefe do Grupo de Próteses e Órteses, Diretor Médico da Oficina Ortopédica.

O USO DA PREGABALINA NO TRATAMENTO DA DOR NEUROPÁTICA



LUCIANA MENDONÇA BARBOSA

• Neurologista especialista em Dor, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

em colaboração com



DANIEL CIAMPIA. DE ANDRADE

• Coordenador do Centro de Dor do Departamento de Neurologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

• Médico Assistente do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo.

• Supervisor da Residência Médica em Neurologia e Neurocirurgia da FMUSP, Área de Atuação em Dor.

A Associação Internacional para o Estudo da Dor (AIED) define dor neuropática como aquela iniciada ou causada por lesão primária ou disfunção do sistema nervoso central ou periférico¹. Considera-se a dor neuropática uma entidade clínica, na qual diversas causas podem suscitar o quadro em questão, a exemplo de infecções, traumas, radiações, alterações metabólicas, neurotoxinas, cirurgias, compressões extrínsecas, inflamações². Na população mundial, estima-se que a prevalência de dor neuropática seja de 7% a 8%^{3,4}.

Trata-se de um quadro com efeito impactante na qualidade de vida e alto encargo econômico para o indivíduo e para a sociedade⁵. Alguns pacientes com dor neuropática apresentam resposta adequada ao tratamento medicamentoso, entretanto, em mais de metade dos casos, não há resposta satisfatória⁶.

A pregabalina, a gabapentina, os antidepressivos inibidores da recaptação de noradrenalina e serotonina e os antidepressivos tricíclicos possuem alto grau de recomendação para o tratamento da dor neuropática periférica ou central e são classificados como terapia de primeira linha – sobretudo pela existência de evidência com qualidade de moderada a alta, eficácia estabelecida e bom perfil de segurança. Medicações tópicas, como capsaicina, lidocaína, e tramadol, são recomendadas como tratamento de segunda linha. Opioides fortes e toxina botulínica são indicados como tratamento de terceira linha⁷.

A pregabalina apresenta maior potência em relação à gabapentina, sendo, assim, usada em doses menores⁸.

Ensaio clínico randomizado controlado, realizados, em sua maioria, em grupos de pacientes com neuralgia pós-herpética e polineuropatia diabética, com pregabalina nas doses de 150mg a 600mg, indicaram resultados positivos com evidência final de alta qualidade⁷. Observou-se a presença de gradiente dose-resposta, com resultados melhores na dose de 600mg por dia, quando comparados à dose de 300mg por dia, assim como melhor resposta na dose de 300mg por dia em relação à de 150mg^{7,8}.

Segundo revisão sistemática desenvolvida pela fundação Cochrane, sobre o uso da pregabalina no tratamento da dor crônica, observou-se queixa de sonolência em 15% a 25% dos pacientes e de tontura em 27% a 46%, quando administradas doses de 600mg por dia. O tratamento foi descontinuado em decorrência de efeitos adversos em 18% a 28% dos casos⁸. Constatou-se que há gradiente dose-resposta tanto em

relação à eficácia quanto ao surgimento de efeitos adversos⁹. A titulação da pregabalina até a dose máxima tolerada possui utilidade clínica, considerando que os efeitos adversos sejam toleráveis. A titulação pode ser realizada com doses iniciais de 75mg a 150mg, com aumento gradual, após intervalo de três a sete dias, até a dose máxima tolerada pelo paciente⁹.

Observa-se que pacientes com dor neuropática pertencem a um grupo heterogêneo, com diferentes fenótipos clínicos, independentemente da etiologia, o que sugere diferentes mecanismos relacionados ao desenvolvimento da dor subjacente e possivelmente associados à resposta ao tratamento farmacológico¹⁰.

A título de exemplo, os resultados de análises *post hoc* sugerem que algumas medicações podem ter eficácia variável, quando os doentes foram classificados de acordo com os sinais e sintomas que apresentavam^{11,12}. **Ensaio feito para avaliar o uso da pregabalina no tratamento de pacientes com polineuropatia dolorosa relacionada ao HIV foram negativos, entretanto análise *post hoc* mostrou que a pregabalina foi superior ao placebo em um subgrupo de pacientes com hiperalgesia mecânica¹³.**

Outra análise *post hoc* que avaliou a terapia combinada ou isolada de duloxetine e pregabalina para tratamento na neuropatia diabética dolorosa demonstrou que **pacientes com dor em pressão e dor evocada, em uso de 60mg de duloxetine, apresentavam melhor resposta quando associados 600mg de pregabalina**, ao passo que pacientes que apresentavam parestesia ou disestesia se beneficiavam de acréscimo da dose da duloxetine para 120mg¹². Tais constatações evidenciam que a identificação de perfis fenotípicos que possam prever respostas a determinadas abordagens terapêuticas representam uma das perspectivas no tratamento da dor crônica.

Considerando a diversidade de mecanismos concomitantes na modulação da dor, o uso da terapia combinada torna-se racional. As associações medicamentosas estão entre as perspectivas para otimizar o tratamento da dor neuropática, uma vez que podem atuar em diferentes mecanismos, reduzir a dose máxima de cada medicação e seus efeitos colaterais. Algumas combinações estudadas com resultados positivos são: morfina e gabapentina, nortriptilina e gabapentina, imipramina e pregabalina, duloxetine e pregabalina^{14,15,16,17}, oxycodona e pregabalina^{18,19}.

Por fim, o tratamento da dor neuropática está em evolução. Há a tendência de avaliar a resposta terapêutica com base nas suas características clínicas (dor espontânea, evocada, paroxística, contínua,

presença ou não de alodinia), uma vez que podem ser expressão de diferentes mecanismos de dor. Considerando que há diversos mecanismos envolvidos e que o tratamento em monoterapia tem sido pouco eficaz e relacionado a efeitos adversos, a associação de fármacos parece conduzir a um tratamento mais eficaz, com alívio efetivo dos sintomas e das comorbidades. Entretanto, ainda carece de evidências sobre quais combinações seriam adequadas.

O USO DA PREGABALINA PELO ORTOPEDISTA

A utilização da pregabalina no arsenal terapêutico contra a dor crônica é uma tendência crescente. Desde a introdução da pregabalina no sistema de saúde canadense, em 2005, foi observado um aumento da sua popularidade entre os profissionais da saúde e pacientes, intensificada nos últimos 3 anos¹⁸.

Devido essa constatação, dois grandes estudos fizeram um levantamento em portadores de dor crônica não associadas ao câncer que foram tratados com pregabalina nos últimos 12 meses: *Quebec Pain Registry* (Registro de Dor de Quebec) e *Fibromyalgia Patients Registry* (Registro dos Pacientes com Fibromialgia), nos quais os dados da utilização da medicação e seus efeitos foram coletados dos prontuários médicos e de questionários preenchidos pelos pacientes¹⁸.

O banco de dados gerado nesses estudos foram avaliados e publicados em um artigo científico da Universidade de Montreal, mostrando que 68% dos pacientes mostraram-se satisfeitos com o tratamento com pregabalina, sendo que 74% obtiveram uma melhora geral no quadro de dor, 55% melhora em seu status funcional e 70% na qualidade de vida. Outra constatação do artigo foi de que pregabalina não é de uso exclusivo dos médicos especialistas no manejo da dor, como fisiatras ou anestesistas, pois a maioria (67%) das prescrições foram feitas por médicos generalistas (28%) ou por médicos de outra especialidade (não especialistas em dor) em 39% dos casos¹⁸.

A pregabalina, inicialmente desenvolvida como um anticonvulsivante, é utilizada majoritariamente como um analgésico, tanto em situações

A pregabalina é medicação segura e eficaz, terapia de primeira linha para o tratamento da dor neuropática, que pode ser utilizada em monoterapia ou em combinação com outros fármacos. A dose deve ser gradualmente titulada até que se atinja o equilíbrio entre melhor resposta e efeitos adversos toleráveis¹⁹.



CARLOS GUILHERME DORILEO LEITE FILHO

- Atualmente é Residente (R4) de Medicina Esportiva (artroscopia do joelho) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – Hospital Das Clínicas.
- Médico do CFA da Sociedade Esportiva Palmeiras e da Seleção Brasileira de Futsal.

em colaboração com

ANDRÉ PEDRINELLI

- Atualmente é chefe do Grupo de Próteses e Órteses, Diretor Médico da Oficina Ortopédica
- Assistente do Grupo de Medicina do Esporte do IOT-HC-FMUSP
- Vice-Supervisor do Programa de Residência em Medicina do Esporte da FMUSP.



agudas como crônicas. **É uma medicação aprovada pelas autoridades regulatórias Européias e da América do Norte desde 2004 para condições dolorosas específicas como fibromialgia, neuropatia diabética periférica, neuralgia pós-herpética, trauma raquimedular e dor central neuropática¹⁸.**

Ao ligar-se com as subunidades alfa2-beta dos canais de cálcio do tecido nervoso, a pregabalina diminui a liberação dos neurotransmissores excitatórios do sistema nervoso central. Tal mecanismo de ação permite uma opção potencialmente efetiva para o tratamento dos portadores de fibromialgia e dor neuropática. Estes pacientes na prática médica demandam uma politerapia envolvendo desde analgésicos simples a opióides, além de antidepressivos tricíclicos e gabapentina, medicações associadas com hipotensão ortostática, e sucessivos aumentos de dose, no caso da gabapentina.

A prescrição isolada da pregabalina como uma alternativa à politerapia utilizada na dor crônica pode ser uma excelente opção ao ortopedista diante de pacientes com dor neuropática e fibromialgia. Uma análise divulgada no *Journal of Pain* mostrou que o uso único da pregabalina, em comparação com a associação pregabalina + analgésicos opióides no tratamento da dor crônica, resultou em uma melhora funcional e da qualidade de vida, e que a adição do opióide não resultou em uma redução adicional no quadro doloroso¹⁸.

Referências bibliográficas: 1. IASP Taxonomy, 2012. Disponível em: <http://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698&navItemNumber=576> (acesso em 25/03/2016). 2. BARON, R.; BINDER, A.; WASNER, G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol.*, v. 9, p. 807–819, 2010. 3. BOUHASSIRA, D. et al. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *J. Pain.*, v. 127, n. 3, p. 380–387, 2008. 4. TORRANCE, N. et al. The epidemiology of chronic pain of predominantly neuropathic origin: results from a general population survey. *J. Pain.*, v. 7, n. 4, p. 81–289, 2006. 5. DOTH, A.H.; HANSSON, P.T.; JENSEN, M.P.; TAYLOR, R.S. The burden of neuropathic pain: a systematic review and meta-analysis of health utilities. *Pain.*, v. 149, p. 338–344, 2010. 6. ATTAL, N. et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur. J. Neurol.*, v. 13, p. 1153–1569, 2006. 7. FINNERUP, N.B. et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: systematic review and meta-analysis. *Lancet. Neurol.*, v. 14, n. 2, p. 162–173, 2015. 8. DERRY, S. et al. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.*, v. 29, n. 9, p. 117–190, 2016. 9. STRAUBE, S. et al. Enriched enrollment: definition and effects of enrichment and dose in trials of pregabalin and gabapentin in neuropathic pain: A systematic review. *British Journal of Clinical Pharmacology.*, v. 66, n. 2, p. 266–275, 2008. 10. BARON, R. et al. A cross-sectional cohort survey in 2100 patients with painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia: differences in demographic data and sensory symptoms. *Pain.*, v. 146, p. 34–40, 2009. 11. DEMANT, D.T. et al. The effect of oxcarbazepine in peripheral neuropathic pain depends on pain phenotype: a randomized, double-blind, placebo-controlled phenotype-stratified study. *Pain.*, v. 55, p. 2263–2273, 2014. 12. BOUHASSIRA, D. et al. Neuropathic pain phenotyping as a predictor of treatment response in painful diabetic neuropathy: Data from the randomized, double-blind, combo-dn study. *Pain.*, v. 155, p. 2171–2179, 2014. 13. SIMPSON, D.M. et al. Pregabalin for painful HIV neuropathy: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Neurology.*, v. 74, p. 413–420, 2010. 14. GILRON, I. et al. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N. Engl. J. Med.*, v. 352, n. 13, p. 1324–1334, 2005. 15. GILRON, I. et al. Nortriptyline and gabapentin, alone and in combination for neuropathic pain: a double-blind, randomized controlled crossover trial. *Lancet.*, n. 374, n. 9697, p. 1252–1261, 2009. 16. TESSFAVE, S. et al. Duloxetine and pregabalin: high-dose monotherapy or their combination? The “combo-dn study”: a multinational, randomized, double-blind, parallel-group study in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain.*, v. 154, n. 12, p. 2616–2625, 2013. 17. GARASSINO, M.C. et al. Randomised phase II trial (NCT00637975) evaluating activity and toxicity of two different escalating strategies for pregabalin and oxycodone combination therapy for neuropathic pain in cancer patients. *PLoS One.*, v. 8, n. 4, p. 59–81, 2013. 18. ZIN, C.S. et al. A randomized, controlled trial of oxycodone versus placebo in patients with postherpetic neuralgia and painful diabetic neuropathy treated with pregabalin. *J. Pain.*, v. 11, n. 5, p. 462–471, 2010. 19. GATLI, A. et al. Controlled-release oxycodone and pregabalin in the treatment of neuropathic pain: results of a multicenter Italian study. *Eur. Neurol.*, v. 61, n. 3, p. 129–137, 2009.