

A pregabalina na prática clínica

Como utilizar?

3x1

- RESUMO ARTIGO CIENTÍFICO
- VISÃO DO ESPECIALISTA EM DOR
- VISÃO DO ESPECIALISTA EM FIBROMIALGIA

A pregabalina para o tratamento da dor em adultos com fibromialgia.

Artigo Original: *Pregabalin for pain in fibromyalgia in adult.*

Autores: Derry S, Cording M, Wiffen PJ, Law S, Phillips T, Moore RA (University of Oxford, Reino Unido; University of Copenhagen, Dinamarca; The Churchill Hospital, Reino Unido). Fonte: Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 9. Art. No.: CD011790.

Fonte: Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 9. Art. No.: CD011790.

● Introdução

A fibromialgia é uma doença heterogênea cuja etiologia ainda é desconhecida¹. Depressão, genética, obesidade e sedentarismo, abuso físico e sexual na infância, distúrbios do sono e tabagismo são preditores do desenvolvimento de fibromialgia²⁻⁷. O estresse psicológico ou físico (infecções, cirurgia, acidentes) pode desencadear o início de dor e fadiga^{1,8-10}.

A fibromialgia se associa a níveis elevados de incapacidade e à piora da qualidade de vida, além do grande uso do sistema de saúde¹¹. A prevalência da fibromialgia é uma doença comum, que afeta 3,1% da população nas Américas, com predomínio entre as mulheres^{11,12}.

As diretrizes atuais recomendam uma abordagem multidisciplinar no tratamento da fibromialgia, incluindo tratamento farmacológico e treinamento físico ou cognitivo. Os objetivos do tratamento são reduzir os sintomas principais da fibromialgia (dor, distúrbios do sono e fadiga) e de sintomas associados (depressão, incapacidade) e melhorar o funcionamento diário^{13,14}.

O tratamento farmacológico geralmente é realizado com antidepressivos¹⁵⁻¹⁷ ou anticonvulsivantes, como a pregabalina e a gabapentina¹⁷⁻¹⁹. A proporção de pacientes que atingem alívio significativo da dor (redução \geq 50%) é pequena, geralmente 10-25% maior do que com o placebo¹⁹.

Embora o alívio da dor não seja atingido por muitos pacientes, eles apresentam outros benefícios, como melhora da fadiga, sono, depressão, incapacidade, funcionamento e qualidade de vida^{20,21}.

A pregabalina é iniciada com 150 mg/dia, que pode ser aumentada para 300 mg/dia após 3-7 dias, conforme a resposta e tolerabilidade e, se necessário, para 600 mg/dia após mais 7 dias²². A dose total é dividida em duas doses diárias. A pregabalina se liga aos canais de cálcio, diminuindo o influxo de cálcio e afetando a neurotransmissão GABAérgica²³.

O presente estudo teve como objetivo avaliar o efeito analgésico e o perfil de eventos adversos do tratamento com pregabalina para dor decorrente de fibromialgia em adultos, em comparação ao placebo e outros fármacos²⁴.

● Métodos

Foram incluídos estudos randomizados e duplo-cegos com no mínimo 8 semanas de acompanhamento, os quais avaliaram o uso da pregabalina para o tratamento da dor em pacientes adultos

com dor decorrente da fibromialgia (diagnosticada pelos critérios de 1990 ou 2010)^{25,26}.

A maioria dos estudos utilizou a escala analógica visual (EAV) para avaliação da dor. Os desfechos primários foram alívio moderado da dor (redução de 30% em relação ao basal) e alívio importante da dor (redução \geq 50% da dor). Também foi considerada melhora ou melhora muito importante na escala *Patient Global Impression of Change* (PGIC). Os desfechos secundários foram qualquer melhora da dor, abandono do tratamento por falta de eficácia, eventos adversos por qualquer causa, eventos adversos (total e específicos) e eventos adversos graves²⁴.

A busca de estudos foi realizada nas seguintes bases de dados: *Cochrane Central Register of Controlled Trials*, MEDLINE, EMBASE, OMS e *International Clinical Trials Registry Platform*²⁴.

● Resultados

Foram incluídos oito estudos na revisão final: cinco estudos (n=3283) "clássicos", nos quais os pacientes foram randomizados para pregabalina ou placebo, com titulação fixa das doses²⁷⁻³¹; um estudo (n=177) que comparou dose única noturna com duas doses diárias de pregabalina³²; dois estudos (n=687) nos quais os pacientes receberam pregabalina, a qual foi titulada até efeito ou tolerabilidade, sendo que apenas os pacientes que tiveram sucesso na titulação foram randomizados para continuar a pregabalina ou o placebo^{33,34}.

A idade média dos pacientes foi de 47 a 50 anos e a maioria dos pacientes era mulher (89-95%). A duração dos sintomas da fibromialgia foi de, aproximadamente 4 anos²⁴; a intensidade da dor basal variou entre 6,5-7,8 (em 10 pontos), o equivalente a dor importante³⁵. A duração dos estudos variou entre 2 a 3 meses²⁴.

A figura 1 resume os achados do desfecho primário de pacientes com melhora da dor \geq 50% da dor com a pregabalina nas doses 150, 300, 450 e 600 mg/dia, em comparação ao placebo. A pregabalina se associou a um maior número de pacientes com alívio da dor \geq 50% da dor do que o placebo, nas doses de 300, 450 e 600 mg/dia (razão de risco: 1,51, 1,75 e 1,64; número necessário para tratar [NNT]: 14, 9,7 e 11, respectivamente)²⁴.

Figura 1. Pregabalina vs. Placebo – proporção de pacientes com redução $\geq 50\%$ da dor²⁴.

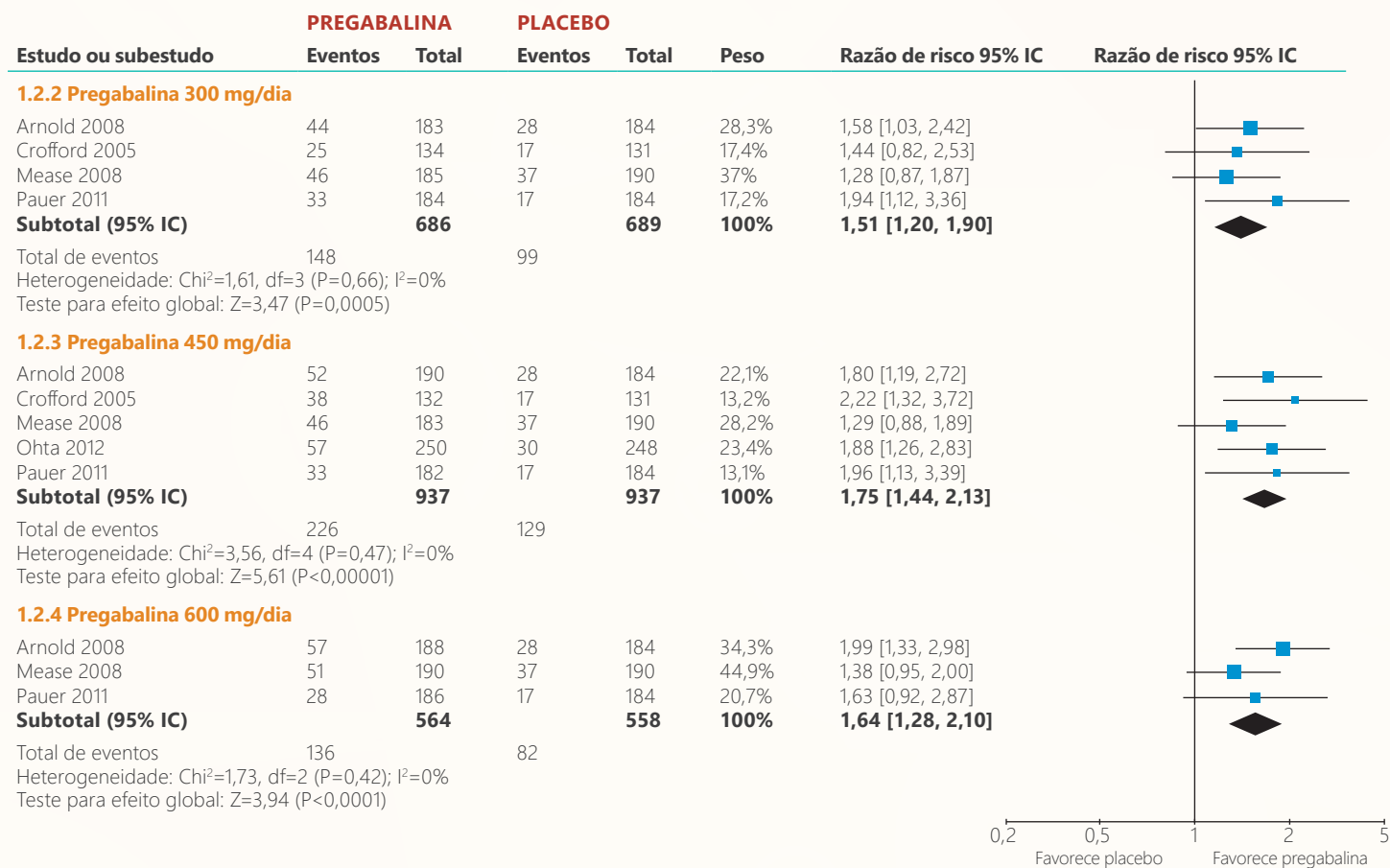
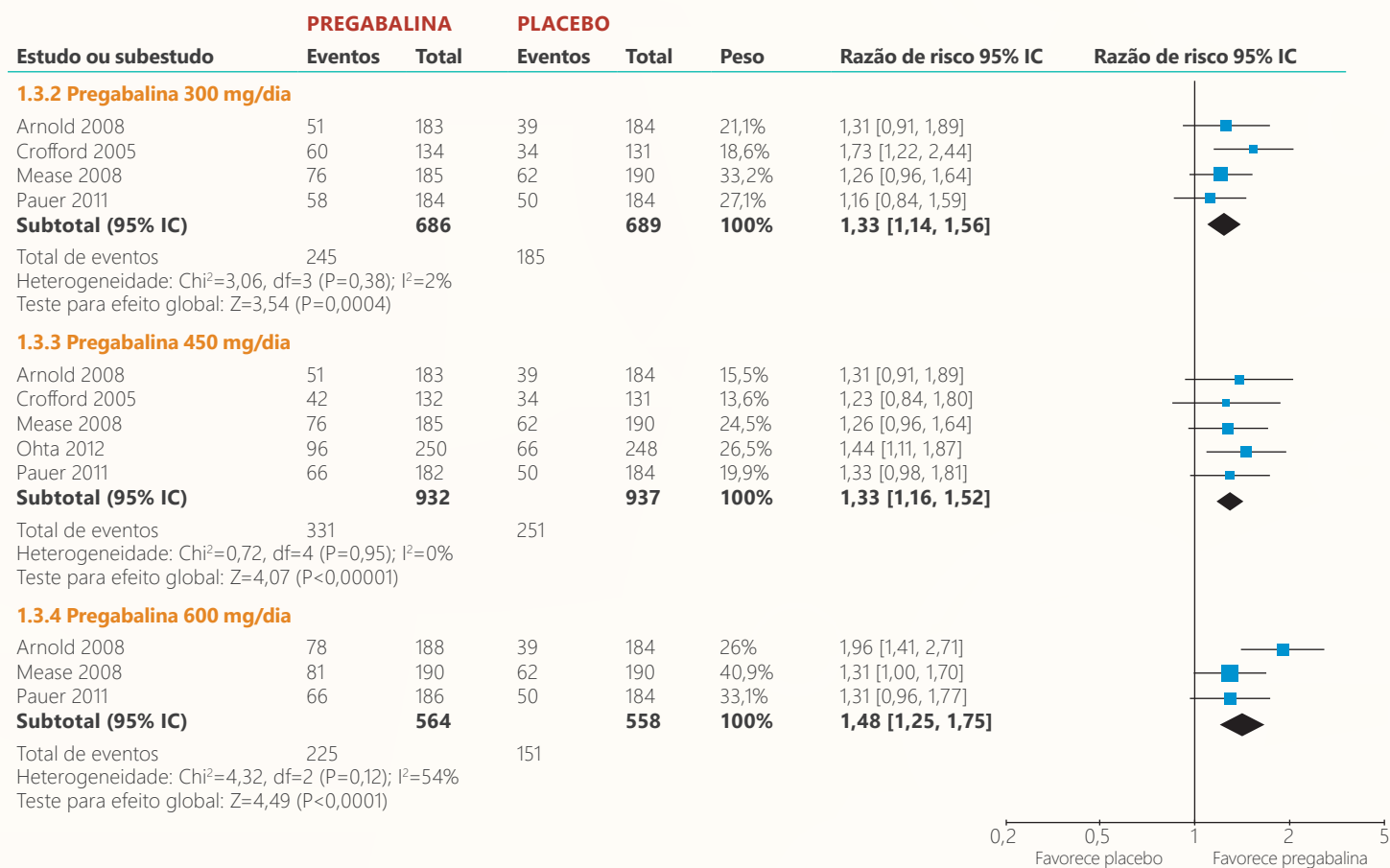


Figura 2. Pregabalina vs. Placebo – proporção de pacientes com melhora ou melhora muito importante da dor²⁴.



Na avaliação de redução da dor de no mínimo 30%, em comparação ao basal, a pregabalina se associou a um maior número de pacientes com alívio da dor \geq 300% do que o placebo, nas doses de 300, 450 e 600 mg/dia (razão de risco: 1,4, 1,5 e 1,4; número necessário para

tratar [NNT]: 9,2, 7,2 e 9,2, respectivamente). A figura 2 resume os resultados para melhora ou melhora muito importante na escala *Patient Global Impression of Change* (PGIC).

● **Eventos adversos e abandono do tratamento**

Não houve diferenças significativas nas taxas de abandono por todas as causas entre pregabalina 150, 300 e 450 mg/dia e o placebo. Houve maior abandono por todas as causas com a pregabalina 600 mg do que com o placebo (RR: 1,3; IC 95%: 1,1–1,6)²⁴. Abandono por falta de eficácia foi menos frequente com pregabalina 300, 450 e 600 mg/dia do que com o placebo (RR: 0,43, 0,35 e 0,28, respectivamente)²⁴.

Abandono do tratamento por eventos adversos foi mais frequente com pregabalina 300, 450 e 600 mg/dia (RR: 1,6, 2,0 e 2,5, respectivamente). Não houve diferenças entre a pregabalina 150 mg/dia e o placebo. Não houve diferenças significativas entre o placebo e a pregabalina

150 mg/dia. Não houve diferenças entre os grupos pregabalina (1,1% a 2,1%) e placebo (1,1% a 1,6%) na incidência de eventos adversos graves²⁴. Sonolência, tontura, ganho de peso e edema periférico foi mais frequentes com a pregabalina do que com o placebo, sendo mais recorrente após aumento da dose de pregabalina²⁴.

Nos estudos que incluíram apenas pacientes que apresentaram resposta e tolerabilidade inicial à pregabalina, um rastreamento foi realizado em 1.492 pacientes, dos quais 688 foram randomizados para pregabalina ou placebo²⁴.

Manutenção da resposta terapêutica foi mais frequente no grupo de pregabalina do que no placebo (RR: 1,9; IC 95%: 1,5–2,4; NNT: 5,3. O abandono do tratamento foi menos frequente no grupo pregabalina do que no grupo placebo (RR: 0,79; IC 95%: 0,71–0,89), enquanto eventos adversos foram mais frequentes no grupo pregabalina (RR: 1,3; IC 95%: 1,2–1,5)²⁴.

● **Conclusões**

A pregabalina pode ser utilizada no tratamento da fibromialgia. Ela deve ser iniciada em doses baixas, com aumentos a cada 5-7 dias.

Não se deve esperar alívio da dor antes de atingir a dose de 150 mg/dia, embora a maioria dos pacientes apresente alívio significativo da dor com doses maiores. É provável que a dose de 450 mg/dia seja a que ofereça a melhor relação entre benefícios e eventos adversos²⁴.

VISÃO DO ESPECIALISTA EM DOR

DRa. LIN TCHIA YENG – CRM (SP): 58.089

• **Fisiatra do Instituto de Ortopedia e do Centro de Dor do Hospital das Clínicas (HC).**

A fibromialgia é um diagnóstico bastante comum em clínicas de dor, entretanto, o tratamento adequado ainda é um desafio, tanto para os doentes e como para os profissionais de saúde, pois além da dor, da fadiga e das disfunções do sono, os doentes apresentam múltiplas queixas como, alterações cognitivas, alterações de humor, intolerância aos fármacos, dores miofasciais localizadas, parestesias, intestino irritável, queixas urinárias, entre outros. Há impacto significativo de funcionalidade, produtividade e qualidade de vida.

O diagnóstico de fibromialgia gera muitas dúvidas, mitos e angústias, como "a fibromialgia é incurável". As pessoas com fibromialgia utilizam mais serviços médicos e submetem-se mais aos diversos exames complementares e tipos de tratamentos, quando comparados à população normal. Esclarecer o que é fibromialgia, o manejo dos múltiplos sintomas, os fatores desencadeantes e perpetuantes, os fatores de melhora e piora, entre outros, melhoram a adesão ao tratamento e seus resultados. Orientar sobre o uso adequado de fármacos, adequar hábitos e ergonomia do dia a dia, higiene do sono, automanejo de sintomas, entre outros, é importante para melhorar o prognóstico e a evolução clínica.

O tratamento multidisciplinar com associação de fármacos, procedimentos de reabilitação física e psicossocial melhora a dor, o sono, a fadiga, a incapacidade funcional e a qualidade de vida. No tratamento farmacológico, a polifarmácia é mais efetiva. Os antidepressivos e anticonvulsivantes (moduladores do humor) devem ser os pilares de tratamento, por modificarem a percepção e a modulação da dor. Analgésicos e relaxantes musculares podem melhorar as dores e facilitar reabilitação, mas não modificam evolução clínica.

Nesta revisão de Cochrane, 4147 doentes que apresentavam dor de moderada a intensa (média de 7/10) e de longa duração foram incluídos.

Observou-se alívio significativo da dor (redução \geq 50%) em uma pequena porcentagem dos doentes, em geral 10–25% maior que o placebo¹⁹, em concordância com a impressão global de mudanças. Houve também outros benefícios, como melhora da fadiga, sono, depressão, incapacidade, funcionamento e qualidade de vida^{20,21}. A pregabalina foi iniciada na dose relativamente elevada de 150 mg/dia e com aumento progressivo para 300, 450 ou 600 mg/dia, em poucas semanas, conforme necessidade²². A dose total é dividida em duas doses diárias. Entretanto, na vida real, recomenda-se iniciar com 75 mg, para melhorar tolerância e adesão, havendo o aumento progressivo até doses terapêuticas mais elevadas. Os resultados são melhores nas doses de 300, 450 a 600 mg/dia, entretanto, houve mais queixas de sonolência, tontura, edema periférico e aumento de peso. Como a resposta terapêutica é individual, recomenda-se aumento lento e gradual; evitar aumento rápido e intempestivo. Na prática diária, os benefícios do uso de pregabalina podem ser evidenciados a partir de 75 a 150 mg/dia. Os pacientes que tiverem muitos efeitos colaterais podem usar o medicamento apenas durante a noite, em concordância com o estudo de Nasser²². Nem sempre os doentes com fibromialgia necessitam de doses de 300 a 600 mg/dia, diferentemente dos doentes com dores neuropáticas, à qual se adaptam melhor e mais rapidamente, necessitando de doses mais elevadas para controle dos sintomas, como 450 a 600 mg/dia.

Conclusão

A pregabalina na dose de 300 a 600 mg reduziu significativamente a intensidade da dor, de moderada a intensa, em doentes com fibromialgia, em um período de 12 a 26 semanas, com eventos adversos toleráveis (10% maior que o grupo placebo). Houve melhora concomitante de sono, fadiga, qualidade de vida e da funcionalidade. Na prática diária, é importante adequar a dose necessária da pregabalina, avaliando efetividade e efeitos colaterais, e recomenda-se iniciar com 75 mg à noite e aumentar lenta e progressivamente, até a dose necessária para melhora dos sintomas.

DR. MARCELO CRUZ REZENDE - CRM (MS): 2152

- **Membro Titular da Sociedade Brasileira de Reumatologia;**
- **Membro da Comissão de dor, fibromialgia e reumatismos de partes moles de SBR;**
- **Preceptor da Residência em Clínica Médica da Santa Casa de Campo Grande.**

A fibromialgia (FM) é uma das doenças reumatológicas mais prevalentes, cuja característica principal é a dor musculoesquelética difusa e crônica³⁶. Além do quadro doloroso, estes pacientes costumam queixar-se de fadiga, distúrbios do sono, rigidez matinal, parestesias de extremidades, sensação subjetiva de edema e distúrbios cognitivos.

É comum a associação de outras comorbidades, que contribuem com o sofrimento e a piora da qualidade de vida destes pacientes. Dentre elas, as mais frequentes são depressão, ansiedade, síndrome da fadiga crônica, síndrome miofascial, síndrome do cólon irritável e síndrome uretral inespecífica³⁶.

Embora a etiologia seja ainda desconhecida, existem vários mecanismos possíveis que podem contribuir para o desenvolvimento de dor, assim como outros sintomas associados. Evidências recentes sugerem que esses mecanismos podem resultar da desregulação do processamento da dor por uma alteração do processo de sensibilização dolorosa central e periférica, resultando em uma síndrome de ampliação da dor sentida pelo paciente^{36,27}.

As drogas antiepilépticas têm sido usadas no manejo da dor desde a década de 1960. **A pregabalina é um fármaco antiepiléptico também utilizado para condições de dor crônica, incluindo fibromialgia. A resposta à dor está associada a grandes benefícios para outros sintomas (sono, ansiedade) e, consequentemente, à melhoria da qualidade de vida dos pacientes²⁴.**

Arnold LM e seus colaboradores em um estudo randomizado contra placebo, de eficácia e segurança, demonstraram que as doses de 300, 450 e 600 mg / dia de PGB em monoterapia foram eficazes no tratamento de fibromialgia, e foram bem toleradas pela maioria dos pacientes. **Estes resultados forneceram evidências de que a pregabalina é uma importante opção para o tratamento de pacientes com essa patologia²⁷.**

A eficácia da pregabalina foi avaliada com a diminuição dos índices de dor e escores clínicos relacionados nos pacientes com FM.

O grupo de pacientes fibromiálgicos teve um valor da sensibilidade à dor significativamente menor do que os controles saudáveis, mas a ativação cerebral foi similar à produzida por condições dolorosas intensas. Após o tratamento, os primeiros atingiram índices de dor similares aos de pacientes-controle, contudo, no mínimo 50% menores do que no período de pré-tratamento²⁷.

A pregabalina é conhecida principalmente pela modulação do canal de cálcio, que tem demonstrado ser eficaz na dor neuropática. Foram observadas diferenças de ativação do cérebro causadas por estímulo doloroso entre respondedores e não respondedores^{37,38}.

A pregabalina, na dose de 300 a 600 mg, produz uma redução importante na intensidade da dor ao longo de 12 a 26 semanas, com eventos adversos toleráveis (edema, ganho de peso, sonolência), para uma minoria dos pacientes (cerca de 10% a mais do que o placebo) com dor moderada ou grave devido à fibromialgia²⁴.

O grau de alívio da dor é conhecido por ser acompanhado por melhorias em outros sintomas, na qualidade de vida e na função.

Estes resultados são semelhantes a outros medicamentos, como milnacipran e duloxetine.

Evidências indicam que a falta de melhora da dor no período inicial de 4 a 6 semanas significa que nenhum alívio da dor é provável a longo prazo²⁴, devendo haver a consideração de mudança de tratamento ou associação com outros fármacos.

A evidência disponível mostra que não há diferença entre dose única noturna ou dividida em duas vezes ao dia²⁴.

Seguem os seguintes princípios gerais para um bom resultado ser obtido:

- Comece com doses baixas.
- Administrar a droga na hora de dormir pode aumentar os benefícios e diminuir os efeitos secundários.
- Avaliar benefícios e eventos adversos para a maioria dos pacientes.

Referências Bibliográficas:

1. SOMMER, C., et al. Etiology and pathophysiology of fibromyalgia syndrome. *Schmerz*, v. 26, p. 259–67, 2012.
2. FORRE, O., et al. Prognostic factors for the development of fibromyalgia in women with self-reported musculoskeletal pain. A prospective study. *J. of Rheumatol.*, v. 26, p. 2458–67, 1999.
3. ARNOLD, L.M., et al. The fibromyalgia family study: a genome-wide linkage scan study. *Arthritis and Rheumatism*, v. 65, n. 4, p. 1122–8, 2013.
4. LEE, Y.H., et al. Candidate gene studies of fibromyalgia: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology International*, v. 32, p. 417–26, 2012.
5. MCKR, P.J., et al. Association between physical exercise, body mass index, and risk of fibromyalgia: longitudinal data from the Norwegian Nord-Trøndelag health Study. *Arthritis Care & Research*, v. 62, p. 611–7, 2010.
6. HAUSER, W., et al. Emotional, physical, and sexual abuse in fibromyalgia syndrome: a systematic review with meta-analysis. *Arthritis Care & Research*, v. 63, p. 908–20, 2011.
7. CHOI, C.J., et al. The association between incident self-reported fibromyalgia and nonpsychiatric factors: 25-years follow-up of the Adventist Health Study. *Journal of Pain*, v. 11, p. 994–1003, 2010.
8. CLAUJW, D.J., et al. Fibromyalgia: a clinical review. *Jama*, v. 311, p. 2048, 2014.
9. OAKLANDER, A.L., et al. Objective evidence that small-fiber polyneuropathy underlies some illnesses currently labeled as fibromyalgia. *Pain*, v. 154, p. 2310–6, 2014.
10. UÇEYLER, N., et al. Small fibre pathology in patients with fibromyalgia syndrome. *Brain*, v. 136, p. 247, 2013.
11. HAUSER, W., et al. Fibromyalgia. *Nature Reviews Disease Primers*, v. 1, p. 15022, 2015.
12. QUEIROZ, L.P., et al. Worldwide epidemiology of fibromyalgia. *Current Pain and Headache Reports*, v. 17, n. 8, p. 356, 2013.
13. EICH, W., et al. Fibromyalgia syndrome. General principles and coordination of clinical care and patient education. *Schmerz*, v. 26, p. 268–75, 2012.
14. FITZCHARLES, M.A., et al. Canadian Guidelines for the diagnosis and management of fibromyalgia syndrome: executive summary. *Pain Research Management*, v. 18, p. 119–26, 2013.
15. HAUSER, W., et al. Serotonin and noradrenergic reuptake inhibitors (SNRIs) for fibromyalgia syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, v. 1, 2013.
16. LUNN, M.P., et al. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, v. 1, 2014.
17. UÇEYLER, N., et al. Anticonvulsants for fibromyalgia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, v. 10, 2013.
18. MOORE, R.A., et al. Gabapentin for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, v. 4, 2010.
19. WIFFEN, P.J., et al. Antiepileptic drugs for neuropathic pain and fibromyalgia – an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, v. 11, 2013.
20. MOORE, R.A., et al. Responder analysis for pain relief and numbers needed to treat in a meta-analysis of etoricoxib osteoarthritis trials: bridging a gap between clinical trials and clinical practice. *Annals of the Rheumatic Diseases*, v. 69, n. 2, p. 374–9, 2010.
21. STRAUBE, S., et al. Interference with work in fibromyalgia: effect of treatment with pregabalin and relation to pain response. *BMC Musculoskeletal Disorders*, v. 12, p. 125, 2011.
22. PREGABALIN. *Electronic Medicines Compendium*. Disponível em: www.medicines.org.uk/emc/medicine/14651. Acesso em 16/03/2016.
23. TAYLOR, C.P., et al. Pharmacology and mechanism of action of pregabalin: the calcium channel alpha2-delta (alpha2-delta) subunit as a target for antiepileptic drug discovery. *Epilepsy Research*, v. 73, n. 2, p. 137–50, 2007.
24. DERRY, S., et al. Pregabalin for pain in fibromyalgia in adults (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, v. 9, n. 11, p. 790–99, 2016.
25. WOLFE, F., et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care and Research*, v. 62, n. 5, p. 600–10, 2010.
26. ARNOLD, L.M., et al. A 14-week, randomized, double-blind, placebo-controlled monotherapy trial of pregabalin in patients with fibromyalgia. *Journal of Pain*, v. 9, n. 9, p. 792–805, 2008.
27. CROFFORD, L.J., et al. Pregabalin for the treatment of fibromyalgia syndrome: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis and Rheumatism*, v. 52, n. 4, p. 1264–73, 2005.
28. MEASE, P.J., et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of pregabalin in the treatment of patients with fibromyalgia. *Journal of Rheumatology*, v. 35, n. 3, p. 502–14, 2008.
29. OHTA, H., et al. A randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled phase III trial to evaluate the efficacy and safety of pregabalin in Japanese patients with fibromyalgia. *Arthritis Research and Therapy*, v. 14, n. 5, p. 217, 2012.
30. PAUER, L., et al. An international, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of pregabalin monotherapy in treatment of patients with fibromyalgia. *Journal of Rheumatology*, v. 38, n. 12, p. 2643–52, 2011.
31. NASSER, K., et al. Twice daily versus once nightly dosing of pregabalin for fibromyalgia: a double-blind randomized clinical trial of efficacy and safety. *Arthritis Care and Research*, v. 66, n. 2, p. 293–300, 2014.
32. ARNOLD, L.M., et al. Once daily controlled-release pregabalin in the treatment of patients with fibromyalgia: a phase III, double-blind, randomized withdrawal, placebo-controlled study. *Current Medical Research and Opinion*, v. 30, n. 10, p. 2069–83, 2014.
33. CROFFORD, L.J., et al. Fibromyalgia relapse evaluation and efficacy for durability of meaningful relief (PREDDOM): a 6-month, double-blind, placebo-controlled trial with pregabalin. *Pain*, v. 136, n. 3, p. 419–31, 2015.
34. COLLINS, S.L., et al. The visual analogue pain intensity scale: what is moderate pain in millimetres? *Pain*, v. 72, n. 2, p. 95–7, 1997.
35. HEYMANN, R.E., et al. Consenso Brasileiro do tratamento da Fibromialgia. *Rev Bras Reumatol*, 50, 1, p. 56–66, 2010.
36. COOK, D.B., et al. Functional Imaging of Pain in Patients with Primary Fibromyalgia. *The Journal of Rheumatology*, v. 31, n. 2, p. 364–78, 2004.
37. GRACELEY, R.H., et al. Functional Magnetic Resonance Imaging Evidence of Augmented Pain Processing in Fibromyalgia. *Arthritis and Rheumatism*, v. 46, n. 5, p. 1333–1343, 2002.