

10



**PONTOS
CHAVE**

PROLEPTOL

COMENTÁRIO MÉDICO

Feito com base no artigo original: Verma V, Singh N, Jaggi AS. Pregabalin in Neuropathic Pain: Evidences and Possible Mechanisms. *Curr Neuropharmacol*. 2014 Jan; 12(1): 44–56.

Dra. Liu Dongyang (CRM/SP: 156.213)

Dr. Daniel Ciampi de Andrade (CRM/SP: 108.232)

A pregabalina, ácido 3-aminometil-5-metil-hexanoico, é uma medicação anticonvulsivante e analgésica. Estudos evidenciam que, nos casos de dor neuropática, há um aumento do fluxo de cálcio do gânglio da raiz dorsal para o corno posterior da medula. Por atuar como antagonista do canal de cálcio voltagem-dependente, a pregabalina é usada como tratamento de diversos tipos de dor neuropática.

Estudo em ratos demonstra que o uso de 30-100mg/kg por dez dias reduz a alodinia e as sensações dolorosas espontâneas. Em decorrência dos resultados positivos em estudos pré-clínicos e clínicos, a pregabalina é usada em casos de neuropatia diabética, neuropatia induzida por quimioterapia, neuralgia pós-herpética, neuralgia do trigêmeo, dores pré e pós-operatórias, fibromialgia, entre outros.

Com relação à neuropatia diabética, a dose de 300 a 600 mg ao dia mostrou-se superior ao placebo no alívio da dor e na melhora da qualidade do sono em estudos randomizados, duplos-cegos e multicêntricos, durante cinco a oito semanas de seguimento. A dose de 600 mg, fracionada de duas a três vezes ao dia, proporcionou uma redução de mais de 50% da dor neuropática. Um estudo randomizado, com 12 semanas de seguimento, demonstrou eficácia, tolerabilidade e segurança da medicação, principalmente em pacientes idosos, os quais representam a maioria da população afetada por neuropatia diabética.

Um estudo japonês revelou eficácia da pregabalina em neuropatias paraneoplásicas, em espacial, nas doses maiores que 300 mg ao dia. A administração de pregabalina por duas a seis semanas mostrou-se eficaz na redução de dor em neuropatias sensitivas induzidas por oxaliplatina, em cerca de 48% dos pacientes. A medicação também foi útil no tratamento contra a dor em pacientes oncológicos pediátricos.

Além da redução da dor, a pregabalina demonstrou sua eficácia em outros aspectos, como qualidade de sono, controles do transtorno do humor e da qualidade de vida, em estudos sobre neuralgia pós-herpética. Após oito semanas de uso de 75 mg, duas vezes ao dia, em 50 pacientes com neuralgia pós-herpética houve redução de cerca de 75% do quadro algíco.

Nos casos de fibromialgia, a dose de 300 a 450 mg ao dia reduziu mais de 50% da dor em cerca de 29% dos pacientes contra 13% do grupo "placebo". As mesmas dosagens foram estudadas em pacientes com neuralgia do trigêmeo, cujo seguimento de oito semanas também demonstrou benefícios no alívio da dor neuropática. Em pacientes submetidas à histerectomia laparoscópica, o uso de pregabalina 600 mg ao dia foi mais efetivo que o de benzodiazepínicos, e reduziu o consumo de opioides no controle da dor pós-operatória.

1 MECANISMO DE AÇÃO E INDICAÇÕES

A pregabalina tem ação analgésica atribuída à sua ligação aos canais de cálcio voltagem-dependentes dos neurônios, o que resulta em inibição da liberação de neurotransmissores de neurônios pré-sinápticos hiperexcitados¹. É indicada no tratamento da dor neuropática, fibromialgia e transtorno de ansiedade generalizada²⁻⁴.

2 DOR NEUROPÁTICA: DIAGNÓSTICO E MELHORA CLÍNICA COM A PREGABALINA

Dor neuropática é aquela causa por lesão ou doença do sistema somatossensitivo⁵. A dor pode ser descrita como em queimação, choques ou agulhadas. Pode ser acompanhada de parestesias⁵ e alodinia (dor com estímulo que geralmente não causa dor) e hiperalgesia (resposta aumentada a estímulo doloroso)^{5,6} além de outras alterações sensitivas, como hipostesia ao toque ou frio e hipoalgesia⁴. O diagnóstico é realizado pela presença de um conjunto de sinais e sintomas. Existem diversas escalas e/ou questionários que auxiliam no diagnóstico, como o DN 4 (questionário para o diagnóstico da dor neuropática) e a escala LANSS (avaliação do sinais e sintomas neuropáticos de LEEDS)^{7,8}. Parestesias, queimação e sensação de "choque" são os sintomas mais característicos e que estão presentes em quase todas as ferramentas diagnósticas⁵. Em pacientes com dor neuropática pós-traumática, um estudo randomizado, duplo-cego e controlado mostrou que, após oito semanas de tratamento, a pregabalina se associou a maior redução da pontuação de dor que o placebo (diferença média de -0,62; IC 95%: -1,09 a -0,15; p = 0,01)⁹. Uma metanálise Cochrane (n = 1.367) mostrou maior proporção de pacientes que apresentaram redução da dor ≥ 30% (48% vs. 36%; risco relativo [RR]: 1,2 [1,1 a 1,4]) e ≥ 50% (34% vs. 20%; RR: 0,15 [1,2 a 1,9]) com a pregabalina do que com o placebo¹⁰. A pregabalina ainda alivia a dor associada à dor neuropática diabética periférica e à dor neuropática pós infecção pelo herpes zoster¹⁰.

3 FIBROMIALGIA: DIAGNÓSTICO E MELHORA CLÍNICA COM A PREGABALINA

A fibromialgia é uma síndrome clínica caracterizada por dor crônica generalizada (dos lados direito e esquerdo do corpo e acima e abaixo da cintura), associada com outros sintomas, como fadiga, sono não reparador e queixas cognitivas¹⁰. O diagnóstico é feito à partir do autorrelato do paciente, utilizando os critérios de fibromialgia e escalas de gravidade de sintomas, como o Índice de Dor Generalizada, elaborado pelo Congresso Americano de Reumatologia (ACR 1990 e ACR 2010)¹¹. O diagnóstico é baseado na presença de três critérios: dor crônica generalizada com pontuação ≥ 7 (pontuação baseada no número de áreas em que o paciente apresenta dor) ou intensidade dos sintomas (SS) ≥ 5 (pontuação de 0 a 3 para cada um dos seguintes itens: sintomas somáticos, acordar cansado, cognição e fadiga); sintomas ≥ 3 meses e ausência de outra doença que não explica a dor¹¹. Uma metanálise Cochrane demonstrou que a pregabalina se associa a redução importante da intensidade de dor em pacientes com fibromialgia, além de promover melhora da qualidade de vida e da funcionalidade¹².

4 MELHORA DO TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA (TAG)

A eficácia da pregabalina no transtorno de ansiedade generalizada foi demonstrada em diversos estudos clínicos randomizados e duplo-cegos em pacientes com TAG grave, idosos e como terapia adjunta a antidepressivos¹³. Uma metanálise de oito estudos randomizados, com um total de 2.299 pacientes, confirmou a eficácia da pregabalina no tratamento dos sintomas do TAG¹⁴.

5 MELHORA NA QUALIDADE DO SONO¹⁵⁻¹⁷

Além da redução da dor, o uso da pregabalina se associa a melhora do sono nos pacientes com dor neuropática, de diversas etiologias, como na dor lombar crônica e na dor neuropática pós-traumática^{15,16}. A pregabalina também melhora o sono de pacientes com fibromialgia, aumentando o tempo de sono profundo e diminuindo os despertares¹⁷.

6 ALÍVIO DA DOR NO PÓS-OPERATÓRIO

Uma metanálise de sete estudos clínicos randomizados e controlados mostrou melhora da dor pós-operatória após cirurgia ortopédica¹⁸. Ainda, o uso de pregabalina se associa a melhora da dor pós-operatória aguda e crônica após cirurgia cardíaca¹⁹. Uma metanálise de 11 estudos randomizados mostrou que o uso da pregabalina para o tratamento da dor pós-operatória se associa a redução do consumo de opioides e de efeitos adversos relacionados a opioides no período pós-operatório, como náuseas e vômitos²⁰.

7 BAIXA INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA E BENEFÍCIOS

A pregabalina é rapidamente absorvida pelo organismo, atingindo sua concentração plasmática máxima em uma hora²¹. Além de, não se ligar a proteínas plasmáticas, apresenta uma absorção sistêmica de mais de 90% e não é afetada por agentes que reduzem a motilidade intestinal. Deste modo, a pregabalina apresenta risco reduzido de interações farmacocinéticas com outros fármacos^{21,22}.

8 REDUÇÃO DE CUSTOS E ACESSIBILIDADE AO TRATAMENTO

Um estudo comparou os custos associados ao tratamento da dor neuropática por radiculopatia lombar durante 12 meses utilizando a pregabalina ou a opção terapêutica habitual. Os custos médicos diretos e os custos associados à internação hospitalar foram menores com a pregabalina do que com o tratamento habitual²³. Em outro estudo comparativo, a pregabalina (dose: 225 ± 186 mg; 91% dos pacientes em uso de doses de 75 a 300 mg/dia) se associou a menor custo no tratamento da dor associada à radiculopatia em medula espinhal do que a gabapentina (dose: 920 ± 437 mg; 94,8% utilizando doses de 900 a 1800 mg/dia)²⁴.

9 SEGURANÇA

Na maioria dos estudos, a pregabalina foi geralmente bem tolerada, sendo a maioria dos eventos adversos leves ou moderados¹. Com frequência estes efeitos adversos foram transitórios, resolvendo espontaneamente após duas a quatro semanas de uso¹. Os efeitos adversos mais frequentes com seu uso são tontura e sonolência^{1,25}. De forma importante, a pregabalina não é metabolizada pelo fígado e não interfere com as enzimas hepáticas, resultando em baixo risco de interações medicamentosas, o que é particularmente importante em pacientes polimedcados¹.

10 DOSE ALVO É A DOSE TERAPÊUTICA

A eficácia da pregabalina foi demonstrada na primeira semana de uso. A dose inicial recomendada de pregabalina é de 75 mg, duas vezes ao dia, e pode ser aumentada para 150 mg, duas vezes ao dia, após um intervalo de três a sete dias, se necessário, até uma dose máxima de 300 mg, duas vezes ao dia, após mais uma semana, conforme a resposta e tolerabilidade. Na dor neuropática, a dose de 150 mg, duas vezes ao dia, é a ideal para a maioria dos pacientes¹⁻³. Em pacientes com fibromialgia, a dose recomendada é de 150 a 225 mg, duas vezes ao dia. Alguns pacientes podem ter benefícios com doses de 300 mg, duas vezes ao dia³⁻⁴. No TAG, a dose inicial eficaz é de 75 mg, duas vezes ao dia, e pode ser aumentada gradualmente, conforme a resposta e tolerabilidade, até o máximo de 300 mg, duas vezes ao dia³.

Escala LANSS (Avaliação dos sinais e sintomas neuropáticos de LEEDS⁸)

Pense na dor que vem sentido na última semana.

QUESTIONÁRIO COM O PACIENTE	SIM	NÃO
1. A sua dor parece com uma sensação estranha e desagradável na pele ("agulhadas, "choques" e "formigamento")?	5 pontos	0 ponto
2. A sua dor faz com que a pele mude de cor, ficando "manchada" ou "avermelhada ou rosada"?	5 pontos	0 ponto
3. A sua dor faz com que a pele afetada fique sensível ao toque? Sensação desagradável ou dolorosa ao toque leve ou ao se vestir?	3 pontos	0 ponto
4. A sua dor inicia de repente, sem nenhum motivo aparente, quando você está parado?	2 pontos	0 ponto
5. A sua dor faz com que mude a temperatura da pele na área dolorida?	1 ponto	0 ponto
EXAME FÍSICO		
ALODINIA: Examine a resposta ao toque leve com algodão sobre a área não-dolorida e, a seguir, na área dolorida. Alodinia está presente se sensações normais forem percebidas no lado não-dolorido e dor ou sensações desagradáveis ("picada" ou "latejante") forem percebidas na área afetada.	5 pontos	0 ponto
ALTERAÇÃO DO LIMIAR POR ESTÍMULO DE AGULHA (LEA) Coloque suavemente uma agulha de espessura 23 nas áreas doloridas da pele e depois nas não-doloridas. b. Caso uma sensação de agulhada normal for sentida na área da pele não-dolorida, mas uma sensação diferente for sentida na área dolorida ("nenhuma sensação" ou "somente sensação de toque" (LEA aumentado) ou "dor muito intensa" (LEA diminuído), isso significa que há um LEA alterado.	3 pontos	0 ponto

Pontuação total < 12: Pouco provável a participação de mecanismos neuropáticos

Pontuação total ≥ 12: Mecanismos neuropáticos provavelmente contribuindo para a dor

Referências Bibliográficas: 1. D'Arcy Y, McCarberg B, Parsons B, Behar R, Thorpe A, Alexander A. Pregabalin for the treatment of neuropathic pain: a narrative review for primary care providers. *Curr Med Res Opin*. 2017;33(6):1355-1359. 2. Toth C. Pregabalin: latest safety evidence and clinical implications for the management of neuropathic pain. *Ther Adv Drug Saf*. 2014;5(1):38-55. 3. Prolegol - Bula. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datasiva/ila_bula/frmVisualizarBula.asp?pnUTransacao=14756042016&pldAnexo=3250262. Acesso em março/2019. 4. Lyng-Lyng KA, Siddiqui MA. Pregabalin: a review of its use in fibromyalgia. *Drugs*. 2008;68(15):2205-23. 5. Gilron I, Baron R, Jensen T. Neuropathic pain: principles of diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc*. 2015;90(4):532-45. 6. IASP. Diagnosis and Classification of Neuropathic Pain. 2010. Disponível em: <https://www.iasp-pain.org/PublicationsNews/NewsletterIssue.aspx?ItemNumber=2083>. Acesso em janeiro/2019. 7. Santos JG, Brito JO, de Andrade DC, Kaziyama VM, Ferreira KA, Souza I, Teixeira MJ, Bouhasira D, Baptista AF. Translation to Portuguese and Validation of the Douleur Neuropathique 4 Questionnaire. *J Pain*. 2010;11(9):484-90. 8. Schestatsky P, Félix-Torres V, Chaves MJ, Cámara-Ehlers B, Muzenic T, Caumo WJ, Nascimento O, Bennett MI. Brazilian Portuguese validation of the Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs for patients with chronic pain. *Pain Med*. 2011;12(10):1544-50. 9. Derry S, Bell RF, Straube S, Wiffen PJ, Alington D, Moore RA. Pregabalin for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;1:CD007076. 10. Bhusal S, Diomampo S, Magrey MN. Clinical utility, safety, and efficacy of pregabalin in the treatment of fibromyalgia. *Drug Healthc Patient Saf*. 2016;8:13-23. 11. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, Russell AS, Russell IJ, Winfield JB, Yunus MB. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 May;22(5):600-10. doi: 10.1002/acr.20140. 12. Derry S, Cording M, Wiffen PJ, Law S, Phillips T, Moore RA. Pregabalin for pain in fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;9:CD011190. 13. Baldwin DS, den Boer JA, Lyndon G, Emir B, Schweizer E, Haswell H. Efficacy and safety of pregabalin in generalised anxiety disorder: A critical review of the literature. *J Psychopharmacol*. 2015;29(10):1047-60. 14. Generoso MB, Trevisol AP, Kasper S, Cho HJ, Cordeiro O, Shiozawa P. Pregabalin for generalized anxiety disorder: an updated systematic review and meta-analysis. *Int Clin Psychopharmacol*. 2017;32(1):49-55. 15. Taguchi T, Igarashi A, Watt S, Parsons B, Sadosky A, Nozawa K, Hayakawa K, Yoshiyama T, Ebata N, Fujii K. Effectiveness of pregabalin for the treatment of chronic low back pain with accompanying lower limb pain (neuropathic component): a non-interventional study in Japan. *J Pain Res*. 2015;8:487-97. 16. Cardenas DD, Nieshoff EC, Suda K, Goto S, Sanin L, Kaneko T, Sporn J, Parsons B, Soulsby JM, Yang R, Whalen E, Scavone JM, Suzuki MM, Knapp LE. A randomized trial of pregabalin in patients with neuropathic pain due to spinal cord injury. *Neurology*. 2013;80(6):533-9. 17. Roth T, Bhadra-Brown P, Pitman VW, Resnick EM. Pregabalin Improves Fibromyalgia-related Sleep Disturbance. *Clin J Pain*. 2016;32(4):308-12. 18. Li F, Ma J, Kuang M, Jiang X, Wang Y, Lu B, Zhao X, Sun L, Ma X. The efficacy of pregabalin for the management of postoperative pain in primary total knee and hip arthroplasty: a meta-analysis. *J Orthop Surg Res*. 2017;12(1):49. 19. Bouzias A, Tassoudis V, Karanikolas M, Vretzakos G, Petiti A, Tsilimigias N, Arnaoutoglou E. Pregabalin Effect on Acute and Chronic Pain after Cardiac Surgery. *Anesthesiol Res Pract*. 2017;2017:2753962. 20. Zhang J, Ho KY, Wang Y. Efficacy of pregabalin in acute postoperative pain: a meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2011;106(4):454-62. 21. Bockbrader HN, Wesche D, Miller R, Chapel S, Janiczek N, Burger P. A comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of Pregabalin and Gabapentin. *Clin Pharmacokinet*. 2010 Oct;49(10):661-9. 22. Perucca E. Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs. *Br J Clin Pharmacol*. 2006;61(3):246-55. 23. Igarashi A, Akazawa M, Murata T, Taguchi T, Sadosky A, Ebata N, Wilke R, Fujii K, Doherty J, Kobayashi M. Cost-effectiveness analysis of pregabalin for treatment of chronic low back pain in patients with accompanying lower limb pain (neuropathic component) in Japan. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2015;7:505-20. 24. Sicras-Mainar A, Rejas-Gutiérrez J, Navarro-Artieda R, Planas-Comes A. Cost comparison of adding pregabalin or gabapentin for the first time to the therapy of patients with painful axial radiculopathy treated in Spain. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(3):372-81. 25. Toth C. Pregabalin: latest safety evidence and clinical implications for the management of neuropathic pain. *Ther Adv Drug Saf*. 2014, Vol. 5(1): 38-56.