

UPDATE

PREGABALINA NA DOR NEUROPÁTICA E NA FIBROMIALGIA

1. Evaluation of the Effectiveness of Pregabalin in Alleviating Pain Associated with Fibromyalgia: Using Functional Magnetic Resonance Imaging Study

AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DA PREGABALINA NO ALÍVIO DA DOR ASSOCIADA À FIBROMIALGIA: UM ESTUDO COM RESSONÂNCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL

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

Evaluation of the Effectiveness of Pregabalin in Alleviating Pain Associated with Fibromyalgia: Using Functional Magnetic Resonance Imaging Study

Instituição: ¹Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Haeundae Paik Hospital, College of Medicine, Inje University, Haeundae-gu, Busan, South Korea, ²Department of Biomedical Engineering/UHRC, Inje University, Gimhae, Gyeongnam, South Korea

Autores: Kim SH¹, Lee Y², Lee S¹, Mun CW²

Fonte: Plos One 2013;8(9):e74099.

Introdução

A **fibromialgia** é uma doença de etiologia desconhecida, caracterizada por dor musculoesquelética difusa e alodinia, entre outros sintomas. Acredita-se que pacientes com fibromialgia apresentem menor limiar de dor. Estudos prévios com ressonância magnética funcional (RMf) demonstraram que os processos de dor são anormais na fibromialgia e que o grau de dor subjetiva entre pacientes com e sem fibromialgia é exibido com padrões de ativação cerebral semelhantes na RMf.

Entre as opções de tratamento farmacológico, destaca-se a pregabalina, que é um análogo estrutural do ácido gama-aminobutírico (GABA), cuja ação faz diminuir a liberação de neurotransmissores. A pregabalina diminui a dor e alivia outros sintomas da fibromialgia, como a fadiga e os transtornos do sono. Dessa forma, é possível que a pregabalina induza alterações longitudinais da atividade neuronal nos estados de dor.

O presente estudo teve como objetivo caracterizar, pela RMf, o padrão de aumento da atividade cerebral ao estímulo doloroso em pacientes com fibromialgia antes e depois do tratamento com pregabalina, e em controles normais.

Métodos

Incluíram-se 21 pacientes do sexo feminino (51 ± 8 anos de idade) com fibromialgia e onze controles normais (47 ± 12 anos de idade). As pacientes foram divididas em dois grupos: respondedoras e não respondedoras, de acordo com a redução de pelo menos 50% da dor, pela escala analógica visual (EAV), ao tratamento com pregabalina.

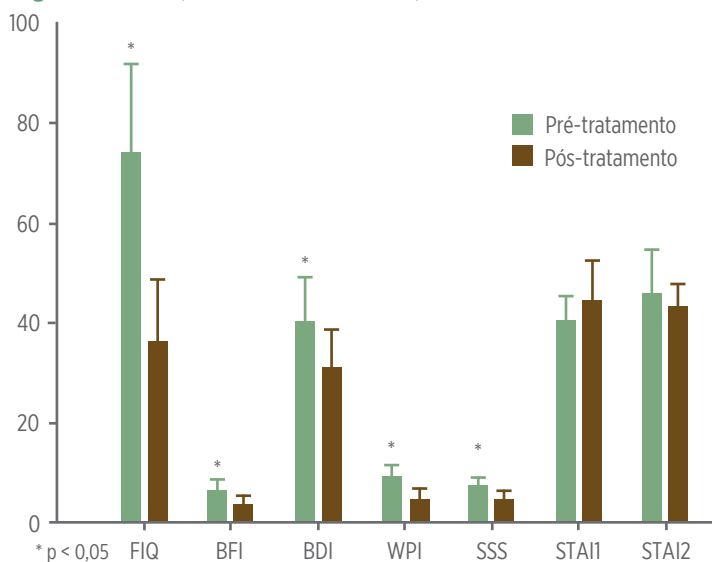
Todas as pacientes realizaram uma RMf antes do início da administração de pregabalina, e apenas as respondedoras realizaram RMf posteriormente. As pacientes ainda foram submetidas às seguintes avaliações: *Fibromyalgia Impact Questionnaire* (FIQ), *Brief Fatigue Inventory* (BFI), *Beck Depression Inventory* (BDI) *Widespread Pain Index* (WPI), *Symptom Severity Scale* (SSS) e *State-Trait Anxiety Inventory 1 e 2* (STAI1 e STAI2).

O estímulo de dor foi realizado utilizando um equipamento hidráulico capaz de transmitir uma pressão controlada ao leito ungueal do polegar. Os estímulos dolorosos foram sincronizados com a RMf, quando esta foi realizada.

Resultados e Discussão

As pacientes com fibromialgia apresentam menores limiares de dor do que as do grupo controle ($1,67 \pm 0,28$ vs. $2,46 \pm 0,02$; $p < 0,01$). No grupo fibromialgia, a sensibilidade à dor foi maior antes do tratamento com pregabalina do que pós-tratamento ($1,78 \pm 0,14$ vs. $2,6 \pm 0,04$; $p < 0,01$). A pontuação das escalas FIQ, BFI, BDI, WPI e SSS tem reduções significativas após o tratamento com pregabalina (Figura 1).

Figura 1. Pontuações nas escalas de avaliação



A aplicação de estímulo doloroso subjetivamente intolerável resultou em maior ativação cerebral nas pacientes com fibromialgia, em comparação com as do grupo controle, em treze regiões do cérebro (cerebelo bilateral, giro temporal médio bilateral, giro frontal medial bilateral, giro supramarginal contralateral, giro frontal inferior, putâmen, ínsula, giro pós-central ipsilateral, lobo parietal inferior e caudado).

A aplicação da mesma intensidade de estímulo doloroso resultou em maior intensidade de sinal no grupo fibromialgia do que no grupo controle em oito regiões: giro supramarginal bilateral, ínsula contralateral, giro frontal inferior, tálamo, calcarino, cerebelo ipsilateral e giro temporal superior.

A RMf foi repetida após $17,6 \pm 9,8$ dias do início do tratamento com pregabalina. O sinal à RMf foi menor no pós-tratamento em nove regiões cerebrais: tálamo ipsilateral, giro pós-central e lóbulo parietal inferior ipsilaterais e tálamo contralateral, calcarino, giro frontal médio, córtex cingulado médio, pré-cúneo e ínsula contralaterais.

Comparando a RMf pré-tratamento das pacientes respondedoras com a das não respondedoras, observa-se que houve sinal mais intenso em quatro regiões cerebrais nas pacientes não respondedoras: giro fusiforme bilateral, lobo parietal inferior contralateral e giro temporal superior ipsilateral.

Os achados do presente estudo demonstraram que o tratamento com pregabalina se associa à diminuição da atividade neuronal anormal relacionada à dor. A sensibilidade à dor das pacientes com fibromialgia foi reduzida praticamente aos mesmos níveis de sensibilidade encontradas no grupo controle após o tratamento. O presente estudo evidenciou que o tratamento com pregabalina melhora a ativação cerebral nas pacientes com fibromialgia.



Dr. Fábio Jennings

CRM: 86539-SP

Médico Reumatologista Assistente do Departamento de Perícia Médica e da Disciplina de Reumatologia da Universidade Federal de São Paulo- Unifesp
Mestrado e Doutorado em Reumatologia pela UNifesp
Especialização em Medicina Esportiva pela Universidade de Stanford.

A **fibromialgia** (FM) é uma síndrome caracterizada por dor musculoesquelética difusa além de outros sintomas, como fadiga e sono não restaurador. Estudos demonstram que pacientes com FM apresentam baixos limiares dolorosos e altos escores de dor em resposta à pressão, ao calor, ao frio e a estímulo elétrico, quando comparados com indivíduos-controle saudáveis.

O tratamento da FM é baseado na atenuação dos sintomas, ou seja, tem como objetivo aliviar a dor, restaurar o sono e melhorar a capacidade funcional e social. O tratamento farmacológico inclui a adoção de medicamentos antidepressivos que tenham função modulatória, como os tricíclicos, os inibidores seletivos de recaptção de serotonina e os inibidores de recaptção de serotonina/noradrenalina. A pregabalina (PGB) é um análogo estrutural do neurotransmissor ácido gama-aminobutírico (GABA) que diminui a liberação de neurotransmissores como o glutamato, a noradrenalina e a substância P. Esse mecanismo é assumido como o responsável pelos efeitos analgésicos, ansiolíticos e anticonvulsivantes da droga.

O presente estudo teve como objetivo avaliar se a melhora clínica da dor de pacientes com FM está relacionada com os efeitos da PGB no sistema nervoso central (SNC). Foi utilizada a ressonância magnética funcional (RMF) para avaliar o padrão de aumento de ativação cerebral.

O estudo demonstrou os efeitos positivos da PGB na melhora dos parâmetros clínicos de dor, da qualidade de vida relacionada à saúde, da fadiga, da depressão e do sono de pacientes com FM. Esses achados são semelhantes aos de uma recente metanálise publicada por Üçeyler et al.¹, que avaliaram a eficácia e a segurança de anticonvulsivantes no tratamento da FM. A análise envolveu 2.480 pacientes em oito estudos controlados e randomizados, sendo que a maioria deles (cinco estudos) utilizava a pregabalina como droga. Os autores demonstraram que os estudos com PGB eram os de melhor qualidade metodológica e concluíram que os pacientes apresentavam melhora na dor e na qualidade de sono quando utilizavam a medicação, sobretudo ao ser comparados com os que utilizavam placebo.

Outra vantagem do uso da PGB em pacientes com fibromialgia é a rapidez de início da ação. Recente trabalho de Persons et al.² analisou cinco estudos placebo-controlados, randomizados e duplos-cegos em pacientes com fibromialgia (n=498), polineuropatia diabética ou neuropatia pós-herpética (n=514) e lesão medular (n=356). Os pacientes classificados como respondedores foram aqueles que registraram uma redução nos escores de dor a partir de 30% e houve quem atingisse uma redução maior que 50%. A maioria dos pacientes atingiu taxas de bons respondedores já entre três e quatro semanas, com uma distribuição uniforme ao longo de seis semanas.

Na prática médica diária, podemos observar resultados semelhantes aos dos estudos. Mesmo com baixas doses de PGB (75-150 mg), verificamos a melhora da dor difusa e da qualidade do sono com poucos efeitos colaterais. Trata-se de uma droga de fácil associação com outros medicamentos indicados para a FM, como os antidepressivos, e que potencializa os benefícios destes últimos. Além disso, a utilização da PGB é segura na presença de outras comorbidades comuns na FM, como hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus e hipotireoidismo.

De forma mais inovadora, o presente estudo demonstrou que a redução da sensibilidade dolorosa resultante do tratamento medicamentoso

com PGB foi associada a uma diminuição do número de regiões cerebrais ativadas por estímulo pressórico e detectadas através de imagens da ressonância magnética funcional. Outros estudos também têm utilizado recursos de neuroimagem para avaliar os efeitos da PGB no sistema nervoso central de pacientes com FM. Por exemplo, Harris et al.³ demonstraram a ação da PGB na ativação e conectividade cerebral de pacientes com FM. Esses autores avaliaram dezessete pacientes com FM sob uso de PGB através de RMF, RMF de conectividade e espectroscopia de prótons por RM. Demonstraram uma redução nos níveis de glutamato+glutamina na ínsula posterior e também uma diminuição da conectividade entre regiões cerebrais envolvidas nos estados de dor crônica nos pacientes que receberam PGB, em comparação com os que receberam placebo.

Os mecanismos de ação da PGB demonstrados no presente estudo explicam seus efeitos benéficos, especialmente os analgésicos, em pacientes com FM. Nos estudos clínicos, é evidenciada a redução dos níveis de dor mesmo em indivíduos com dor intensa. Nesse sentido, Clair & Emir analisaram um conjunto de dados de cinco estudos placebo-controlados e randomizados com PGB em pacientes com dor de intensidade moderada (Escala Visual Analógica [EVA] ≥ 4 - < 7) ou severa (≥ 7 -10). As doses utilizadas variaram de 300 a 450 mg/dia. Todos os pacientes que usaram PGB demonstraram melhora na qualidade do sono e dos níveis de dor, ao longo de oito a doze semanas de acompanhamento, em comparação com os pacientes que utilizaram placebo. O mais interessante no estudo de Clair & Emir foi que os pacientes que compunham o subgrupo da dor com intensidade severa no início do tratamento foram os que melhor responderam à droga. Os autores demonstraram ainda que os efeitos colaterais observados foram semelhantes aos do perfil já conhecido da PGB⁴.

O estudo reforça a importância da utilização dos exames de neuroimagem, que tentam explicar os mecanismos etiopatogênicos da FM e os mecanismos pelos quais os medicamentos determinam a melhora clínica dos pacientes. Além disso, os achados do estudo vêm dar suporte aos resultados clínicos de eficácia e segurança do uso da pregabalina em pacientes com fibromialgia.

REFERÊNCIAS:

1. Üçeyler N, Sommer C, Walitt B. Anticonvulsants for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Oct 16;10:CD010782. doi: 10.1002/14651858.CD010782.
2. Parsons B, Emir B, Clair A. Temporal analysis of pain responders and common adverse events: when do these first appear following treatment with pregabalin. *J Pain Res*. 2015 Jun 29;8:303-9.
3. Harris RE, Napadow V, Huggins JP, et al. Pregabalin rectifies aberrant brain chemistry, connectivity, and functional response in chronic pain patients. *Anesthesiology*, 119:1453-64, 2013.
4. Clair A, Emir B. The safety and efficacy of pregabalin for treating subjects with fibromyalgia and moderate or severe baseline widespread pain. *Curr Med Res Opin*. 2016 Mar;32(3):601-10.