

SUBSTITUIÇÃO DO
TRATAMENTO
COM GABAPENTINA
PELO TRATAMENTO
COM PREGABALINA
NA DOR NEUROPÁTICA
POR NEUROPATIA
PERIFÉRICA



SUBSTITUIÇÃO DO TRATAMENTO COM GABAPENTINA PELO TRATAMENTO COM PREGABALINA NA DOR NEUROPÁTICA POR NEUROPATIA PERIFÉRICA

Resumo objetivo elaborado pelo Comitê de Redação Científica da SIIC com base no artigo original:
Substitution of Gabapentin Therapy with Pregabalin Therapy in Neuropathic Pain due to Peripheral Neuropathy

Autor: Cory Toth (University of Calgary, Canadá)

Fonte: *Pain Medicine* 2010; 11: 456-465

INTRODUÇÃO

A neuropatia periférica (NP) é uma doença comum encontrada em 2,4% da população geral e em até 8% dos indivíduos com mais de 80 anos de idade^{1,2}. Os pacientes apresentam diversos sintomas, como parestesia, alodinia, disestesia, perda de coordenação, déficit motor, além de dor neuropática (DN)^{1,3}.

A DN ocorre em até 50% dos pacientes com NP e é muitas vezes subtratada⁴⁻⁷. Ela está associada a problemas como incapacidade, piora da qualidade de vida, distúrbios do sono e transtornos do humor⁸⁻¹². A escolha do fármaco ideal para o tratamento da dor neuropática é difícil, uma vez que existem poucos estudos comparativos entre os medicamentos disponíveis^{13,14}. Os anticonvulsivantes pregabalina (PGB) e gabapentina (GBP) são considerados fármacos de primeira linha para o tratamento da dor neuropática¹³.

Tanto a PGB como a GBP são fármacos que modulam a subunidade alfa2-delta dos canais de cálcio voltagem-dependentes¹⁵. A PGB é mais fácil de ser administrada, tem início de ação mais rápido e pode ser um inibidor mais potente da liberação de neurotransmissores no canal de cálcio do que a GBP¹⁶.

O objetivo do presente estudo foi determinar o potencial efeito da substituição da GBP pela PGB no tratamento da dor neuropática por NP, tanto em pacientes que responderam à GBP como naqueles que não o fizeram. Foi feita a hipótese de que a PGB melhoraria a dor neuropática e proporcionaria maior tolerabilidade do que a GBP.

MÉTODOS

Foram incluídos pacientes com dor neuropática por NP. Após a disponibilização da PGB no Canadá (em setembro de 2005), foi oferecida

aos pacientes em uso de GBP em monoterapia a possibilidade de substituí-la pela PGB. Na análise do estudo, foram incluídos apenas os pacientes em uso da dose máxima tolerada da GBP por pelo menos duas semanas e em uso global da GBP por pelo menos quatro semanas. A ocorrência de eventos adversos não foi considerada como motivo para a substituição pela PGB; apenas a percepção de falta de eficácia foi permitida como opção para a troca.

No momento da mudança da medicação, foram avaliadas a dor, por meio de uma escala visual analógica (EVA), e a qualidade de vida. Compararam-se dois grupos: um deles substituiu a GBP pela PGB e o outro continuou sob o uso da GBP. O grupo que manteve o uso da GBP foi constituído por pacientes que não fizeram a substituição por motivos financeiros ou por motivos pessoais.

A substituição foi realizada da seguinte forma: o paciente ingeria a dose noturna da GBP e na manhã do dia seguinte iniciava o uso da PGB. Após a substituição, todos os pacientes foram contatados por telefone na primeira semana para determinar a ocorrência de efeitos adversos, e foi realizada consulta clínica após seis e doze meses.

O desfecho primário foi o grau de dor neuropática avaliado pela EVA (0 a 10 pontos; solicitou-se que o paciente avaliasse a dor média sentida nas 24 horas antecedentes). Os desfechos secundários foram o estado de saúde e a qualidade de vida, avaliados pela escala *European Quality of Life - 5 Domains* (EQ-5D). A EQ-5D tem duas seções, uma sobre o estado de saúde (EQ-5D *utility*) que é uma avaliação objetiva, analisando mobilidade, autocuidado, atividade de vida diária, dor e ansiedade/depressão. Já a segunda seção (EQ-5D EVA) avalia a percepção da qualidade da saúde pelo próprio paciente (quanto maior a pontuação, melhor a saúde).

RESULTADOS

Foram incluídos 61 pacientes que substituíram a GBP pela PGB (32 respondedores e 29 não respondedores à GBP) e quarenta pacientes mantiveram o uso da GBP. Não houve diferença entre as características clínicas dos pacientes que substituíram a GBP pela PGB e daqueles que não a substituíram.

Após uma semana da substituição da GBP pela PGB, observou-se que não houve efeitos adversos intoleráveis no grupo dos respondedores à GBP. Sedação excessiva (3/29) e tontura (4/29) ocorreram em poucos pacientes do grupo não respondedor à GBP. Esses efeitos adversos não levaram ao abandono do tratamento.

Os pacientes que substituíram a GBP pela PGB apresentaram melhora significativa na EVA nas avaliações de seis e doze meses (Tabela 1).

TABELA 1. AVALIAÇÃO CLÍNICA DOS PACIENTES APÓS SEIS MESES

	Respondedores à GBP (n = 32)	Não respondedores à GBP (n = 29)	Uso contínuo da GBP (n = 40)
Dose da PGB (mg/dia)	389±124	405±129	-
EVA de dor	3,4±0,7**†	4,9±0,9	5,8±1,0
% de melhora da dor após o início da PGB	31%±12%*†	26%±10%*§	-4%±9%
TCSS	12,7±4,5	12,4±5,0	12,0±4,8
EQ-5D utility	0,39±0,11*†	0,32±0,12*	0,25±0,08
Alteração da EQ-5D utility após o início da PGB	+0,12±0,14†	+0,13±0,10§	-0,01±0,06
EQ-5D EVA	64,1±11,8*†	53,2±10,7*	47,3±10,1
Alteração da EQ-5D EVA após o início da PGB	+6,3±6,8*	+14,0±10,6§	-0,8±5,8

Dados em média ± desvio-padrão

* Indica diferença significativa quando o número é comparado ao valor pré-PGB

† Indica diferença significativa entre os grupos respondedor e não respondedor à GBP.

‡ Indica diferença significativa entre o grupo respondedor à GBP e o grupo sob uso contínuo de GBP.

§ Indica diferença significativa entre o grupo não respondedor à GBP e o grupo sob uso contínuo de GBP.

Negrito indica que houve significância estatística ($p < 0,025$).

EVA = escala visual analógica; **EQ-5D** = European Quality of Life - 5 Domínios; **GBP** = gabapentina; **PGB** = pregabalina; **TCSS** = Toronto Clinical Neuropathy Score

Não houve diferença entre os grupos que iniciaram a administração da PGB quanto à melhora da pontuação da EQ-5D. O grupo respondedor à GBP que migrou para a PGB apresentou melhora da EQ-5D em seis e doze meses em comparação ao grupo que manteve o uso da GBP, enquanto o grupo não respondedor à GBP que iniciou o tratamento com PGB apresentou melhora da EQ-5D, em comparação com o grupo que continuou o uso da GBP, na avaliação de doze meses.

No grupo não respondedor à GBP, a pontuação da EQ-5D apresentou melhora em seis e doze meses após a substituição da GBP pela PGB. Entre os pacientes respondedores à GBP, que apresentavam maior pontuação na EQ-5D EVA antes da troca pela PGB, não houve benefício demonstrável segundo essa escala.

Efeitos adversos com a PGB foram mais frequentes no grupo de não respondedores à GBP. Esse grupo também apresentou maior número de efeitos adversos com a GBP do que o grupo de respondedores ao fármaco. Não houve efeito adverso grave em nenhum grupo.

CONCLUSÃO

A PGB promove maior alívio da dor e menos efeitos adversos do que a GBP. A substituição de GBP por PGB deve ser considerada nos pacientes com dor neuropática, pois essa substituição está associada à melhora da dor.

Referências Bibliográficas:

1. Hughes RA. Peripheral neuropathy. *BMJ* 2002; 324(7335):466-9.
2. Martyn CN, Hughes RA. Epidemiology of peripheral neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62(4):310-18.
3. Backonja MM, Galer BS. Pain assessment and evaluation of patients who have neuropathic pain. *Neural Clin* 1998;16(4):775-90.
4. Gore M, Brandenburg NA, Hoffman DL, Tai KS, Stacey B. Burden of illness in painful diabetic peripheral neuropathy: The patients' perspectives. *J Pain* 2006;7(12):892-900.
5. Herrmann DN, Barbano RL, Hart-Goulet S, Pennella-Vaughan J, Dworkin RH. An open-label study of the lidocaine patch 5% in painful idiopathic sensory polyneuropathy. *Pain Med* 2005;6(5):379-84.
6. Koike H, Mori K, Misu K, et al. Painful alcoholic polyneuropathy with predominant small-fiber loss and normal thiamine status. *Neurology* 2001;56(12):1727-32.
7. Toth C, Au S. A prospective identification of neuropathic pain in specific chronic polyneuropathy syndromes and response to pharmacological therapy. *Pain* 2008;138(3):657-66.
8. Gordon A, Choiniere M, Collet JP. The humanistic burden of neuropathic pain in Canada. *J Outcomes Res* 2006;2006:23-35.
9. Mauskopf J, Austin R, Dix L, Berzon R. The Nottingham Health Profile as a measure of quality of life in zoster patients: Convergent and discriminant validity. *Qual Life Res* 1994;3(6):431-5.
10. McDermott AM, Toelle TR, Rowbotham DJ, Schaefer CP, Dukes EM. The burden of neuropathic pain: Results from a cross-sectional survey. *Eur J Pain* 2006;10(2):127-35.
11. Meyer-Rosberg K, Kvarnstrom A, Kinnman E, et al. Peripheral neuropathic pain—A multidimensional burden for patients. *Eur J Pain* 2001;5(4):379-89.
12. Tarride JE, Collet JP, Choiniere M, et al. The economic burden of neuropathic pain in Canada. *J Med Econ* 2007;9:55-68.
13. Moulin DE, Clark AJ, Gilron I, et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain—Consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manag* 2007;12(1):13-21.
14. Morello CM, Leckband SG, Stoner CP, Moorhouse DF, Sahagian GA. Randomized double-blind study comparing the efficacy of gabapentin with amitriptyline on diabetic peripheral neuropathic pain. *Arch Intern Med* 1999;159(16):1931-7.
15. Field MJ, Li Z, Schwarz JB. Ca²⁺ channel alpha2-delta ligands for the treatment of neuropathic pain. *J Med Chem* 2007;50(11):2569-75.
16. Blommel ML, Blommel AL. Pregabalin: An antiepileptic agent useful for neuropathic pain. *Am J Health Syst Pharm* 2007;64(14):1475-82.