



Antidepressivos Tricíclicos e Gabapentinóides: uma análise do perfil farmacológico no tratamento da dor neuropática

Tricyclic Antidepressants and Gabapentinoids: an analysis of the pharmacological profile in the treatment of neuropathic pain

Recebido em 01/03/2012

Aceito em 21/04/2012

Camile Valle Medawar¹ & Maria Eline Matheus²

¹ Farmacêutica graduada na Universidade Federal do Rio de Janeiro, UFRJ, Rio de Janeiro, Brasil

² Professora de Farmacologia do Instituto de Ciências Biomédicas, UFRJ, Rio de Janeiro, Brasil

RESUMO

A dor crônica é uma condição incapacitante, capaz de se estender de vários meses a anos e não envolve somente a experiência física, mas também diversas dimensões humanas como afeto, cognição, comportamento e relação social, sendo uma das causas mais frequentes da procura por assistência médica. A dor neuropática está inserida no contexto da dor crônica e é causada por uma lesão ou doença que afeta o sistema somatossensorial, porém os mecanismos neurobiológicos envolvidos nessa condição ainda não estão completamente esclarecidos. Os antidepressivos tricíclicos e os gabapentinóides são os fármacos de primeira linha para o tratamento farmacológico da dor neuropática. Este estudo faz uma breve análise do perfil farmacológico dessas classes e avalia suas vantagens e desvantagens na terapia da dor neuropática, utilizando como método de avaliação a leitura de artigos, revisões bibliográficas e diretrizes terapêuticas que abordam esta condição. Através da análise dos fármacos, conclui-se que, apesar dos medicamentos apresentarem comprovação de eficácia, muitas vezes os mesmos são empregados de forma inadequada, havendo ainda a necessidade de um maior diálogo entre médico e paciente, além de mais estudos voltados para as ações de tais fármacos no organismo.

Palavras chave: Dor Crônica, Antidepressivos, Anticonvulsivantes, Neuropatia, Neuralgia

ABSTRACT

Chronic pain is a disabling condition, that can extend from several months to years and involves not just the physical experience, but also several human dimensions such as affection, cognition, behavior and social relationship, and it's one of the most common causes of demand for health care. Neuropathic pain is inserted in the context of chronic pain and it's caused by a lesion or disease of the somatosensory system, but the neurobiological mechanisms involved in this condition are not yet completely understood. The tricyclic antidepressants and the gabapentinoids are the first-line drugs for the pharmacologic treatment of neuropathic pain. This paper is a brief analysis of the pharmacological profile of these classes of drugs and assesses their advantages and disadvantages in the treatment of neuropathic pain, using as an evaluation method the reading of articles, literature reviews and therapeutic guidelines that address this condition. Through the analysis of these drugs, it is concluded that, despite these products present proof of efficacy, often they are used improperly, and there is a need for greater dialogue between physician and patient, besides that, more scientific research that focus on the actions of such drugs in the body are needed.

Keywords: Chronic Pain, Antidepressive Agents, Anticonvulsants, Neuropathy, Neuralgia

INTRODUÇÃO

De acordo com a Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP), a dor é definida como “uma experiência emocional desagradável relacionada a um dano tecidual real ou potencial ou descrita em termo de tal dano. A dor é sempre subjetiva e cada indivíduo aprende a utilizar este

termo por meio de suas experiências” (Merskey *et al.*, 1994).

A dor aguda se manifesta de forma transitória, durante um curto período de tempo, e está associada a injúria tecidual ou de órgãos, geralmente desaparecendo quando a

* Contato: Camile Valle Medawar, Rua Humberto de Campos, 338/1102, Leblon, Rio de Janeiro, 22430-190, (21)2294-1128; e-mail: camilemedawar@hotmail.com

causa é corretamente diagnosticada e tratada. Em contrapartida, a dor crônica tem duração prolongada, capaz de se estender de vários meses a anos, e quase sempre está associada a um processo de doença crônica (ex: diabetes mellitus), ou relacionada a uma lesão anteriormente tratada (ex: neuralgia pós-herpética). A dor, em especial, a dor crônica, não envolve somente a nocicepção ou a experiência física, mas também diferentes dimensões humanas como afeto, cognição, comportamento e relação social (Verdu et al., 2008).

Sabe-se também que a dor crônica, sendo ela multifatorial em relação aos sintomas físicos e psicológicos, afeta aproximadamente 20% da população em todo o mundo (Park et al., 2010). Além disso, por se tratar de uma das condições mais prevalentes, de alto custo e incapacitantes, tanto na prática clínica quanto no trabalho (Verdu et al., 2008), é uma das causas mais frequentes da procura por assistência médica. Dessa forma, foi estabelecida a necessidade da dor ser reconhecida como o 5º sinal vital pela Sociedade Brasileira para Estudo da Dor (SBED), termo este citado pela primeira vez em 1996 por James Campbell (Presidente da Sociedade Americana de Dor).

Com base na etiologia e nos mecanismos neurobiológicos, a dor crônica pode ser dividida em dor nociceptiva, que ocorre por ativação fisiológica de receptores ou da via dolorosa e está associada à lesão de tecidos ósseos, musculares, ligamentares, entre outros (Schestatsky, 2008); e dor neuropática, esta definida pela IASP como "a dor que surge como consequência direta de uma lesão ou doença que afeta o sistema somatossensorial" (Jensen et al., 2011). Ou seja, a dor neuropática é definida como uma dor iniciada por lesão ou disfunção do sistema nervoso, sendo compreendida como resultado da ativação anormal da via nociceptiva (Schestatsky, 2008). Porém em muitos casos de dor crônica existem tanto componentes neuropáticos quanto nociceptivos envolvidos, por tais motivos foi sugerido recentemente o uso da expressão "dor predominantemente neuropática" ou "dor predominantemente nociceptiva" (Benett et al., 2006).

O tratamento da dor neuropática é desafiador. Comparados com pacientes com dor não neuropática, pacientes com esta condição parecem ter escores maiores do que a média na dor e uma diminuição na qualidade de vida e saúde (mesmo com escores ajustados). Além disso, eles requerem maior número de medicamentos, e relatam menor alívio da dor com o tratamento (Park et al., 2010). Em ensaios clínicos randomizados para avaliação dos medicamentos eficazes na dor neuropática, a porcentagem de pacientes com experiência satisfatória no alívio da dor foi $\leq 50\%$, e efeitos adversos (incluindo intolerância ao tratamento) são comuns (O'Connor et al., 2009). Vale ressaltar porém, que na literatura ainda existe um número grande de lacunas para o estabelecimento de diretrizes para o tratamento da dor neuropática. Por exemplo, a maioria dos estudos sobre a farmacoterapia da dor neuropática investigam pacientes com neuralgia

pós-herpética ou neuropatia diabética dolorosa, ainda existindo diversos pacientes com dor neuropática que possuem uma lesão ou doença distinta como a causa da dor (O'Connor et al., 2009).

MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo teve por finalidade analisar e avaliar o perfil farmacológico dos medicamentos de primeira-linha no tratamento da dor neuropática. Para isto, a metodologia empregada se deu através de pesquisa e leitura de artigos, revisões bibliográficas e diretrizes terapêuticas que abordam como tema a etiologia e fisiopatologia da dor neuropática e o tratamento farmacológico para esta condição. O portal "Periódicos Capes" foi utilizado como fonte de pesquisa e os termos usados para a seleção da bibliografia do estudo foram "dor", "dor crônica", "dor neuropática", "antidepressivos", "anticonvulsivantes", "amitriptilina", "gabapentina" e "pregabalina", podendo estar associados ou não na busca de referências.

ETIOLOGIA DA DOR NEUROPÁTICA

A dor neuropática não é uma condição única, mas uma síndrome causada por uma gama de diferentes doenças e lesões, que se manifesta como um conjunto de sintomas e sinais (Jensen et al., 2011) que podem ser originados no sistema nervoso central, periférico, ou em ambos. Os mecanismos que envolvem essa condição são muitos, sendo alguns conhecidos e outros não (Jensen et al., 2011). Esta pode ser causada por diversas doenças (i.e. diabetes mellitus, herpes zoster e infecção pelo vírus da imunodeficiência humana [HIV]), intervenções médicas (i.e. quimioterapia, cirurgia), e injúrias (i.e. avulsão do plexo braquial) (O'Connor et al., 2009).

O quadro abaixo apresenta as diversas etiologias da dor neuropática.

FISIOPATOLOGIA DA DOR NEUROPÁTICA

A lesão no sistema nervoso somatossensorial acarreta uma série de eventos neurobiológicos, resultando em uma combinação de degeneração e regeneração e a sensibilização como fator principal na causa da dor (Jensen et al., 2009). Na prática clínica a dor neuropática pode ser dividida em central e periférica, e caracterizada por sintomas positivos e negativos (Bonezzi et al., 2009).

Os sintomas positivos incluem dor espontânea, parestesia, disestesia, alodinia e hiperalgesia. Na dor neuropática periférica (DNP), a dor espontânea ou evocada está presente no local da lesão do neurônio primário, e na região circundante à lesão é dependente da sensibilização central (Bonezzi et al., 2009). Em contraste, os sintomas negativos, como anestesia e hipoestesia, refletem a ausência de sensação devido à perda do axônio/neurônio, e sempre estão limitados ao local do dano neuronal (Bonezzi et al., 2009).

A dor neuropática central (DNC) é causada nas condições em que há lesões em níveis espinhal e supra-espinhal da via somatossensorial e, particularmente, da

via nociceptiva. A dor que ocorre na periferia é correspondente ao dano nas vias centrais mencionadas. Pacientes que apresentam DNC comumente possuem sensação de queimação na área em que ocorreu a mudança sensorial (Bonezzi et al., 2009), além dos sinais positivos e negativos encontrados na DNP.

Quadro 1. Classificação etiológica da dor neuropática (adaptado de Santos et al., 2011)

Dor neuropática central – origem encefálica
1. Acidente vascular encefálico (isquêmico ou hemorrágico)
2. Lesões expansivas: abscessos, tumores
3. Traumas crânio-encefálicos
4. Outras: Doença de Parkinson, lesão inflamatórias centrais, esclerose múltipla
Dor neuropática central – origem medular
1. Lesão traumática da medula
2. Doenças inflamatórias: esclerose múltipla, mielite
3. Infecciosos: sífilis, mielite pelo HIV
4. Siringomielia
Dor neuropática periférica – Neuropatias dolorosas assimétricas e focais
1. Neuralgias de nervos cranianos
• Neuralgia do trigêmeo
2. Compressão nervosa
• Estenoses (passagem): p. ex.: síndrome do túnel do carpo
3. Plexopatias
• Traumáticas, infiltração tumoral, lesão por radioterapia
4. Metabólicas
• Diabetes Mellitus: p.ex.: amiotrofia diabética
5. Infecciosas
• Sífilis, herpes simples, HIV/AIDS
6. Outras: angiopáticas, dor do membro fantasma, neuromas
Dor neuropática periférica – Polineuropatias dolorosas simétricas
1. Metabólicas
• Diabetes Mellitus, déficits nutricionais
2. Tóxicas
• Alcoólica, quimioterápicos
3. Outras: Doença de Fabry, crioglobulinemia, amiloidose

A hiperexcitabilidade e atividade ectópica são únicas na dor neuropática. A excitabilidade da membrana neuronal alterada e a eletrogênese anormal resultam, em parte, da modulação dos canais de sódio voltagem-dependente (Verdu et al., 2008) do neurônio lesionado. O aumento da excitabilidade leva à geração de potenciais de ação inapropriados e disparos repetitivos sem nenhum estímulo periférico (Verdu et al., 2008), representando os sinais positivos descritos na dor neuropática. Este fenômeno acarreta na ativação exacerbada dos neurônios do corno dorsal, diminuindo o limiar de excitação dos mesmos e, como consequência, um aumento da resposta à dor.

Além das condições precedentes de dor neuropática, quando a lesão envolve, em especial, a via nociceptiva em nível periférico, espinhal e supra-espinhal, o termo dor por “desaferenciação” é utilizado para definir essa condição dolorosa (Bonezzi et al., 2009). Em casos onde ocorre uma lesão periférica (ex: avulsão do plexo braquial), após algumas semanas pode haver atrofia do neurônio lesionado, com redução do calibre do axônio, diminuição do corpo celular e perda de contato dos terminais centrais com os neurônios da medula espinhal. Depois de alguns meses esses neurônios morrem, sendo a maioria fibras C (Bonezzi et al., 2009). A dor espontânea por “desaferenciação” surge nesse exemplo, e geralmente é percebida como uma sensação de queimação contínua (Bonezzi et al., 2009), como na DNC.

A maioria dos tratamentos para dor neuropática são

limitados à um manejo geral da hiperexcitabilidade neuronal periférica e central, ou seja, grande parte destes tratamentos são inespecíficos para essa condição neuronal. No entanto, atualmente existem novos dados demonstrando que ao atuar sobre sítios específicos e determinados aspectos moleculares de hiperexcitabilidade neuronal é possível alcançar o alívio da dor clínica em certos estados de dor neuropática (Jensen et al., 2009).

TRATAMENTO NÃO FARMACOLÓGICO

Estudos sugerem a existência de benefícios na aplicação de intervenções como a prática de exercícios físicos, fisioterapia, estimulação nervosa elétrica transcutânea, estimulação magnética transcraniana repetitiva e terapia cognitivo-comportamental ou psicoterapia. Porém as evidências sobre a eficácia de terapias não farmacológicas para a dor neuropática ainda são limitadas (Santos et al., 2011).

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

Estudos demonstram que maioria dos pacientes que apresentam dor neuropática são tratados de forma inadequada, recebendo medicamentos de eficácia não comprovada, ou subdoses do medicamento apropriado (Schestatsky, 2008). Atualmente existem diversos medicamentos utilizados na farmacoterapia da dor neuropática, e para a escolha do fármaco adequado devem ser analisados seu perfil de segurança, as possíveis interações medicamentosas, a tolerabilidade, o custo e as manifestações clínicas predominantes do mesmo (Santos et al., 2011).

Os principais agentes usados na terapia farmacológica da dor neuropática são os antidepressivos, anticonvulsivantes, determinados opióides e agentes tópicos (i.e. lidocaína tópica). A IASP estabeleceu como fármacos de primeira-linha para a dor neuropática os antidepressivos tricíclicos (i.e. amitriptilina e nortriptilina), os estabilizadores de membrana (i.e. gabapentina e pregabalina), os inibidores seletivos da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN) (i.e. duloxetine e venlafaxina), anestésicos tópicos (i.e. lidocaína), e agentes duais (i.e. tramadol) os quais têm como mecanismos de ação a inibição da recaptação de serotonina e noradrenalina e a ação analgésica opióide-like.

Neste trabalho será dada ênfase apenas nos perfis farmacológicos dos antidepressivos tricíclicos (ADT) e dos estabilizadores de membrana (gabapentinóides), já que estes são os mais usados na prática clínica e com maior número de estudos clínicos com comprovação de eficácia.

O USO DOS ADTs NA DOR NEUROPÁTICA

Os antidepressivos tricíclicos (ADTs) além de serem utilizados no tratamento dos transtornos do humor, como a depressão, são os fármacos que apresentam maior número de estudos e evidências científicas comprovando sua eficácia na farmacoterapia da dor neuropática.

Os ADTs foram utilizados inicialmente no tratamento

da neuropatia diabética através de observações empíricas há mais de 30 anos, mas suas atividades analgésicas potenciais foram descobertas logo depois de sua introdução no mercado, na década de 60 (Sindrup et al., 2005). Foi também demonstrado que estes fármacos possuem uma ação analgésica genuína, ou seja, atuam em pacientes com dor neuropática, possuindo ou não depressão como comorbidade (Sindrup et al., 2005).

A amitriptilina é considerada o padrão-ouro dos analgésicos antidepressivos. Isto não significa que os outros antidepressivos, tricíclicos e não tricíclicos, sejam menos eficazes, mas que a maioria das evidências clínicas disponíveis são em relação à amitriptilina (Micó et al., 2006). Vale ressaltar também, que os custos do tratamento são muito menores com o uso dos ADTs, como a amitriptilina, em comparação com antidepressivos com ação mais seletiva.

Mecanismo de ação dos ADTs:

O mecanismo de ação principal dos ADTs nos transtornos do humor é o bloqueio da recaptção de serotonina e noradrenalina na fenda sináptica. Porém, até o momento, não há comprovação dos reais mecanismos neurobiológicos envolvidos nas condições de dor neuropática. No entanto, acredita-se que sua ação sobre as monoaminas (serotonina e noradrenalina) permite a interação das mesmas sobre os seus respectivos receptores localizados nos interneurônios inibitórios do corno dorsal da medula, intensificando o número de sinapses, o que leva ao consequente aumento do limiar de ativação dos neurônios secundários da via nociceptiva. Assim, a condução da dor ao talámo torna-se prejudicada e o resultado disso é uma resposta menor a esta condição (Verdu et al., 2008).

Além da inibição da recaptção de monoaminas estar relacionada aos mecanismos de redução à resposta da dor, há relatos que demonstram a ligação dos ADTs aos receptores opióides, mas alguns autores afirmam que a afinidade é muito baixa em doses terapêuticas (Verdu et al., 2008), havendo a necessidade de mais estudos que possam comprovar este mecanismo.

Outra ação dos ADTs é o antagonismo de receptores N-metil-D-aspartato (NMDA é acoplado a canal de sódio), canais de sódio e canais de cálcio voltagem-dependente (Sindrup et al., 2005). Tal ação representa mais um aspecto que pode estar relacionado ao papel desses agentes na analgesia da dor neuropática (Verdu et al., 2008), já que a inibição destes canais pode diminuir impulsos nervosos, levar a hiperpolarização dos neurônios envolvidos na dor, inibir a excitose de substâncias estimulatórias da resposta à dor (i.e. glutamato e substância P), dentre outras ações indiretas a este bloqueio.

Como já é conhecido, a noradrenalina e a serotonina, apesar de atuarem como substâncias inibitórias da via nociceptiva em nível central, através da sua modulação pelo locus coeruleus e núcleo magno da rafe,

respectivamente; em nível periférico, tais neurotransmissores apresentam ação algica. Como os ADTs são capazes de bloquear os receptores noradrenérgicos e serotoninérgicos neste nível, estes fármacos podem contribuir também para analgesia periférica. Além deste fato, estudos relatam um aumento da transmissão periférica de adenosina com a administração de ADTs. A maior concentração extracelular de adenosina nas fendas sinápticas parece contribuir para analgesia periférica (Micó et al. 2006), sendo mais um mecanismo envolvido na via nociceptiva.

Vantagens no uso dos ADTs:

As principais vantagens dos antidepressivos tricíclicos incluem décadas de experiências clínicas para o tratamento da dor e seu baixo custo, como já foi mencionado anteriormente (Park et al., 2010).

Outra possível vantagem dos ADTs se deve ao fato destes fármacos auxiliarem na prevenção da recaída para o estado depressivo em pacientes que possuem depressão e dor neuropática concomitantemente (Micó et al., 2006). Como já foi demonstrado em estudos, a depressão clínica é comum em 30% à 54% de pacientes com dor persistente. Por outro lado, a dor está entre os sintomas físicos mais comuns em pacientes com depressão. Entretanto, estudos clínicos a longo prazo se fazem necessários para a confirmação desta provável vantagem dos ADTs nessas condições.

Desvantagens no uso dos ADTs:

Quando ADTs são utilizados como fármacos analgésicos, seus efeitos indesejáveis são menos comuns e são menos severos do que quando os mesmos são usados no tratamento da depressão, pois as doses apresentadas na farmacoterapia da dor são mais baixas que o habitual (Micó et al., 2006). Porém, ainda assim, os seus efeitos colaterais representam sua principal desvantagem de uso. Muitos pacientes interrompem o tratamento por este motivo, enquanto a analgesia demora algumas semanas para ocorrer. Por isso é preciso informá-los que eles se tornarão tolerantes aos efeitos adversos e que a redução da dor necessita de um período maior para se tornar evidente (Park et al., 2010).

Além da sua ação sobre o transporte de monoaminas, os ADTs são capazes de interagir com receptores adrenérgicos (α_1), muscarínicos (M) e histamínicos (H1). O antagonismo destes receptores leva à uma série de efeitos colaterais que incluem: 1. efeitos cardiovasculares (i.e. hipotensão ortostática, taquicardia sinusal e prolongamento variável da condução cardíaca com riscos de desenvolvimento de arritmias, principalmente com overdoes); 2. efeitos antimuscarínicos (i.e. boca seca, desconforto epigástrico, constipação, retenção urinária, taquicardia, tontura, palpitações e borramento visual) (Goodman & Gilman, 2010); 3. efeitos antihistamínicos (i.e. aumento do apetite e sedação). Por estes motivos seu uso deve ser feito com cautela, principalmente em pacientes idosos, e em indivíduos com doença cardíaca

isquêmica ou risco aumentado de arritmias e morte súbita cardíaca deve ser evitado (Santos et al., 2011). O metabólito da amitriptilina, a norriptilina, apresenta menor intensidade de efeitos colaterais, podendo ser indicada para idosos. Vale ressaltar porém, que a norriptilina possui maior seletividade na inibição da recaptação de noradrenalina em relação à inibição da recaptação de serotonina, não havendo informações suficientes que possam comprovar eficácia superior ou inferior, se comparada à amitriptilina.

Condições clínicas de uso dos ADTs:

Evidências demonstram que ADTs são eficazes, especialmente, em condições de dor neuropática periférica como polineuropatia diabética e não-diabética, neuralgia pós-herpética, síndrome dolorosa pós-mastectomia e em grupos de pacientes com diferentes condições de dor neuropática periférica, havendo maior número de evidências em condições de neuropatia diabética e neuralgia pós-herpética (Sindrup et al., 2005).

O Número Necessário para Tratar (NNT), é um índice que demonstra a eficácia do agente farmacológico, exemplificando, é o número de pacientes necessário para que um deles se beneficie do tratamento. De acordo com estudos, o NNT para obter um paciente com alívio da dor maior que 50% é 1.6 (1.2 - 2.4) com o uso de amitriptilina 73mg na neuralgia pós-herpética; na polineuropatia dolorosa é 2.1 (1.5-3.5) com o uso de amitriptilina 90mg; e com o uso de amitriptilina 100mg é 2.5 (1.4-10.6) na síndrome dolorosa pós- mastectomia (Finnerup et al., 2005). Ou seja, em um grupo de 2 à 3 pacientes, um se beneficiará com a redução da dor, demonstrando-se através desses dados a eficácia dos antidepressivos tricíclicos.

Evidências também comprovaram a eficácia dos ADTs no tratamento da dor central pós-infarto, apresentando um NNT de 1.7 (1.2-3.1) com o uso de amitriptilina 75mg (Finnerup et al., 2005).

Em contrapartida, estudos demonstraram que os ADTs parecem não ter eficácia terapêutica comprovada em neuropatia pelo vírus HIV, possuindo um NNT de 50 ($4-\infty$) com uso de amitriptilina 25-100mg. Esses dados podem não ser representativos, devido à complexidade da doença, que provavelmente possui componentes centrais também envolvidos nessa condição (Sindrup et al., 2005).

As demais condições em que não há alívio da dor com a administração de ADTs são: dor por lesão na medula espinhal e dor do membro fantasma. As doses utilizadas nesses ensaios clínicos negativos podem tornar estas conclusões menos convincentes. Os resultados negativos relatados na dor por lesão na medula espinhal, por exemplo, podem ser devido à baixa dose de amitriptilina administrada no estudo (média de 55mg/dia) (Finnerup et al., 2005). Portanto, não há evidências efetivamente fortes que comprovem a falta de ação ADTs nessas condições.

O USO DOS GABAPENTINÓIDES NA DOR

NEUROPÁTICA

Os anticonvulsivantes, assim como os ADTs, são usados no tratamento da dor desde 1960 e, juntamente com estes fármacos, se constituem em uma das duas classes de medicamentos mais importantes no tratamento da dor (Park et al., 2010).

A utilização dos anticonvulsivantes na dor neuropática é justificada pelas semelhanças entre os mecanismos fisiopatológicos desta condição e da epilepsia, devido especialmente à hiperexcitabilidade neuronal presente em ambas (Santos et al., 2011). Estes fármacos são estabilizadores de membrana e atuam através de canais de sódio e cálcio voltagem-dependente, aumentando os efeitos inibitórios do ácido γ -aminobutírico (GABA) e diminuindo a transmissão excitatória do glutamato (Santos et al., 2011). Os gabapentinóides (i.e. gabapentina e pregabalina) são os agentes farmacológicos com maior número de evidências científicas dentre os demais anticonvulsivantes nas condições de dor neuropática (Park et al., 2010).

A gabapentina foi estudada em diversos ensaios clínicos, e através destes foi documentado um efeito moderado no alívio da dor e na qualidade de vida (incluindo humor e distúrbios do sono) em estados de dor neuropática mista, neuralgia pós-herpética, neuropatia diabética dolorosa, lesão na medula espinhal (Finnerup et al., 2005) e dor por membro fantasma (Jensen et al., 2009).

A pregabalina possui eficácia similar à gabapentina e ainda apresenta como vantagens o início de ação mais rápido e efeito ansiolítico (Santos et al., 2011); em contrapartida, o custo da farmacoterapia é significativamente alto, sendo esta sua principal desvantagem ao ser comparada à gabapentina. Os efeitos colaterais são semelhantes em ambos agentes.

Mecanismo de ação dos gabapentinóides:

Apesar de serem análogos de GABA, nem a gabapentina nem a pregabalina são gabamiméticos (Finnerup et al., 2005), seu mecanismo de ação ocorre de forma distinta. Os gabapentinóides agem como neuromoduladores através da ligação seletiva à subunidade protéica $\alpha 2\delta$ dos canais de cálcio voltagem-dependente em várias áreas do cérebro e no corno dorsal da medula espinhal. As subunidades $\alpha 2\delta$ localizadas no prosencéfalo e tronco cerebral desempenham um papel no processamento da dor e na via inibitória descendente da dor e são estimuladas no corno dorsal da medula espinhal em condições de inflamação e dor neuropática, aumentando a excitabilidade neuronal através do influxo intensificado de cálcio (Howard et al. 2011).

A ligação dos gabapentinóides à esta subunidade leva à diminuição do influxo de cálcio nos neurônios e, consequentemente, à inibição da liberação de neurotransmissores excitatórios importantes na produção da dor. Efeitos sobre os canais de sódio e potássio também foram demonstrados (Howard et al. 2011), mas não se comparam ao seu mecanismo de ação principal.

Vantagens no uso dos gabapentinóides:

O maior número de evidências científicas no tratamento da dor neuropática e um menor número de efeitos colaterais associados à farmacoterapia em comparação aos demais anticonvulsivantes torna o uso dos gabapentinóides mais adequado nesta condição.

Além deste fato, a gabapentina já está disponível em uma formulação genérica, permitindo que sua farmacoterapia seja menos dispendiosa (Kroenke et al., 2009). A pregabalina, apesar de não possuir formulação genérica, tem como vantagens uma maior taxa de absorção, uma potência maior e uma ação mais duradoura (Bonezzi et al., 2009), o que leva a um esquema de administração mais simples (duas vezes por dia em comparação com três a quatro vezes por dia de gabapentina) e também uma titulação mais simples, possuindo ainda uma indicação adicional aprovada pelo FDA (Food and Drugs Administration), a fibromialgia.

Desvantagens no uso dos Gabapentinóides:

A principal desvantagem no uso dos gabapentinóides se deve ao custo do seu tratamento, pois mesmo a gabapentina apresentando formulação genérica, ainda assim a farmacoterapia é dispendiosa em comparação aos demais anticonvulsivantes e aos ADTs, como a amitriptilina.

Os efeitos colaterais representam uma de suas desvantagens e são caracterizados por sonolência, vertigem, distúrbios gastrointestinais e edema periférico (Santos et al., 2011). Pacientes com insuficiência renal devem ter cuidados adicionais, e o uso de doses menores pode ser necessário (Santos et al., 2011).

Condições Clínicas de uso dos Gabapentinóides:

De acordo com evidências científicas, os gabapentinóides possuem eficácia comprovada em diferentes condições de dor neuropática, apresentando um NNT de 4.7 (4.0-5.6). Em condições de polineuropatia dolorosa (adquirida na diabetes, ou não) esse índice é menor, possuindo um valor de 3.9 (3.2-5.1). Na neuralgia pós-herpética o NNT é de 4.6 (3.7-6.0), e na dor neuropática mista o NNT é de 8.0 (4.8-24) (Finnerup et al., 2005). Apesar de apresentar um valor de NNT significativamente maior na dor neuropática mista, os gabapentinóides ainda são mais adequados nesta condição, se comparados aos demais anticonvulsivantes (Finnerup et al., 2005).

Em relação à sua utilização no tratamento da neuropatia por HIV, os estudos ainda não são suficientes para comprovar sua eficácia, não significando necessariamente que o uso de tais agentes nessa condição seja ineficiente.

Vale ressaltar ainda, como já foi mencionado, que a pregabalina tem como indicação adicional a fibromialgia, aprovada pelo FDA. Este agente farmacológico também é utilizado no tratamento da dor neuropática central, porém seu uso nesta condição ainda não foi aprovado nos Estados Unidos (Vracken et al., 2008).

ANÁLISE E DISCUSSÃO

Estudos europeus estimam a prevalência de dor crônica em 15% a 20% da população geral e de dor predominantemente neuropática em 5% a 8% (Santos et al., 2011). Em uma pesquisa recente avaliando 6000 adultos randomicamente no Reino Unido, foi encontrada uma prevalência de dor crônica de origem predominantemente neuropática em 8,2% da população, o que representou 17% dos pacientes portadores de dor crônica (Torrance et al., 2006). No entanto, espera-se que incidência da dor neuropática aumente em decorrência do envelhecimento populacional e devido à maior sobrevivência de pacientes com doenças crônicas associadas a esse tipo de dor (i.e. câncer, infecção por HIV, diabetes) (Schestatsky, 2008). Por estes motivos, diversas pesquisas estão voltadas para esta condição, buscando a descoberta dos diferentes mecanismos de ação envolvidos e dos fármacos mais adequados para o tratamento da dor neuropática.

Este trabalho teve como finalidade analisar e avaliar os agentes ADTs e gabapentinóides, considerados como primeira-linha na farmacoterapia da dor neuropática de acordo com as Diretrizes para o Tratamento da Dor Neuropática do Grupo de Interesse Especial na Dor Neuropática (Neuropathic Pain Special Interest Group- NeuPSIG), da Sociedade Canadense da Dor (Canadian Pain Society) e da Federação Européia de Sociedades de Neurologia (European Federation of Neurological Societies- EFNS) (Park et al., 2010).

Através da análise do perfil farmacológico dos ADTs foi possível notar que os mesmos apresentam vários mecanismos de ação envolvidos na dor ainda pouco conhecidos, havendo a necessidade de mais estudos para a comprovação de suas ações, como por exemplo a possível interação que estes fármacos possuem sobre os receptores opioidérgicos e sobre a transmissão sináptica periférica de adenosina. Em contrapartida, tais medicamentos ainda são os agentes com maior número de evidências científicas dentre todos os fármacos utilizados no tratamento da dor neuropática, possuindo maior comprovação de eficácia, especialmente em condições de neuropatia diabética e neuralgia pós-herpética.

Os gabapentinóides, apesar de apresentarem um NNT maior em relação aos ADTs, são considerados agentes de primeira-linha e possuem eficácia comprovada em diversas condições de dor neuropática, incluindo neuropatia diabética, neuralgia pós-herpética, dor neuropática mista e dor do membro fantasma (Jensen et al., 2009). Além deste fato, estes fármacos são geralmente bem tolerados e possuem poucas interações medicamentosas, facilitando a adesão do paciente à farmacoterapia. Seus efeitos colaterais mais relatados são sedação, tontura e edema periférico, sendo uma de suas desvantagens (Jensen et al., 2009).

Os ADTs possuem um maior número de efeitos colaterais desagradáveis, se comparados aos gabapentinóides, devido ao bloqueio de diversos tipos de receptores como os muscarínicos, alfa-adrenérgicos e histamínicos, sendo o principal motivo de abandono

de tratamento entre os pacientes. Os perfis de tolerabilidade dos ADTs estão intimamente ligados aos seus efeitos antimuscarínicos como boca seca, constipação e dificuldade de micção, que podem afetar até 60% dos pacientes (Verdu et al., 2008). Em indivíduos com predisposição, os ADTs podem descompensar o glaucoma ou a oclusão de bexiga, havendo contra-indicação de uso nessas situações. Outros efeitos como sedação, sonolência e hipotensão ortostática, ocorrem devido aos bloqueios alfa-adrenérgico e histamínico. A tolerabilidade cardiovascular dos ADTs é um problema para os pacientes que possuem doenças cardíacas, especialmente em idosos, por isto seu uso deve ser evitado nestes indivíduos (Verdu et al., 2008). Os gabapentinóides, portanto, poderiam ser indicados nas diversas condições em que os ADTs possuem contra-indicação, ou mesmo em situações em que os pacientes são refratários aos ADTs, pois atuam nas mesmas condições de dor neuropática que estes agentes farmacológicos.

A limitada biodisponibilidade via oral e o extenso metabolismo hepático são características farmacocinéticas dos ADTs. A principal enzima envolvida no metabolismo de primeira passagem dos antidepressivos é a CYP2D6, que faz parte do complexo microsomal citocromo P450 (Verdu et al., 2008). O potencial de interação medicamentosa nesses fármacos é bem maior do que nos gabapentinóides, necessitando de cautela no uso concomitante de agentes antiarrítmicos, antipsicóticos, tamoxifeno, dentre outros, sendo esta mais uma desvantagem dos ADTs em relação à gabapentina e pregabalina.

Porém, é importante destacar que os gabapentinóides apresentam uma farmacoterapia mais dispendiosa em relação aos ADTs, apesar da gabapentina já possuir uma formulação genérica. Este é um dos principais motivos para seu uso não ser padronizado em diversos hospitais da rede pública de saúde do Brasil e também um dos principais motivos de abandono e não adesão ao tratamento, já que a grande maioria da população brasileira não tem condições suficientes para manter a farmacoterapia. Assim, mesmo com todos os efeitos colaterais e todas as interações medicamentosas que os ADTs apresentam, estes ainda são os mais prescritos no tratamento da dor neuropática.

CONCLUSÃO

A dor neuropática é uma condição crônica que apresenta um impacto profundo na vida de seu portador e sua prevalência tende a aumentar acompanhando o envelhecimento populacional (Santos et al., 2011). Tal condição possui diversos mecanismos neurobiológicos ainda pouco conhecidos, que necessitam ser estudados para a obtenção de uma farmacoterapia ideal. Os medicamentos utilizados no tratamento da dor neuropática, especialmente os agentes farmacológicos de primeira-linha (ADTs e gabapentinóides) apresentam eficácia comprovada, mas muitas vezes sua administração está incorreta ou não é adequada para

determinadas situações. Por isto, o diálogo entre o médico e o paciente é necessário, pois só dessa maneira os melhores resultados (Park et al., 2010) e o maior alívio da dor poderão ser alcançados. É através desta comunicação que o médico irá considerar os benefícios e os possíveis efeitos colaterais da terapêutica a ser selecionada.

Os ADTs ainda são o foco dos estudos voltados para o tratamento farmacológico da dor neuropática em detrimento dos demais fármacos, tornando esta classe de medicamentos o padrão-ouro da farmacoterapia da dor neuropática e os mais prescritos dentre os médicos.

REFERÊNCIAS

- Bennett MI, Smith BH, Torrance N, Lee AJ. Can pain can be more or less neuropathic? Comparison of symptom assessment tools with ratings of certainty clinicians. *Pain*. 122:289-94, 2006.
- Bonezzi C, Allegri M, Demartini L, Buonocore M. The pharmacological treatment of neuropathic pain. *European Journal of Pain Supplements*. 3: 85-88, 2009.
- Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH. Algorithm for neuropathic pain treatment: An evidence based proposal. *Pain*. 118: 289-305, 2005.
- Goodman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica. 11Ed. Porto Alegre: AMGH, 2010, 460-461p.
- Howard P, Twycross R. Therapeutic Reviews, Shuster J, Mihalyo M, Rémi J, Wilcock A. Therapeutic Reviews: Antiepileptic Drugs. *Journal of Pain and Symptom Management*. 42 (5): 788-804, 2011.
- Jensen TS et al. Commentary: A new definition of neuropathic pain. *Pain*. 152: 2204-2205, 2011.
- Jensen TS, Madsen CS, Finnerup NB. Pharmacology and treatment of neuropathic pains. *Current Opinion in Neurology*. 22: 467- 474, 2009.
- Kroenke K, Krebs EE, Bair MJ. Pharmacotherapy of chronic pain: a synthesis of recommendations from systematic reviews. *General Hospital Psychiatry*. 31: 206-219, 2009.
- Merskey H, Bogduk N. Classification of chronic pain. Seattle: IASP Press, 1994.
- Micó JA, Ardid D, Berrocoso E, Eschalier A. Antidepressants and pain. *TRENDS in Pharmacological Sciences*. 27 (7): 348-354, 2006.
- O'Connor AB, Dworkin RH. Treatment of Neuropathic Pain: An Overview of Recent Guidelines. *The American Journal of Medicine*. 122: S22-S32, 2009.
- Park HJ, Moon DE. Pharmacologic Management of Chronic Pain. *The Korean Journal of Pain*. 23 (2): 99-108, 2010.
- Santos CF, Souza PMR. Força-Tarefa na Dor em Idosos. Grupo Editorial Moreia Jr., 2011, 45-56p.

Schestatsky P. Definição, Diagnóstico e Tratamento da Dor Neuropática. *Revista HCPA*. 28 (3): 177-187, 2008.

Serpell MG et al. Gabapentin in neuropathic pain syndromes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain*. 99: 557-566, 2002.

Sindrup SH, Otto M, Finnerup NB, Jensen TS. Antidepressants in the Treatment of Neuropathic Pain. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 96: 399-409, 2005.

Torrance N, Smith BH, Bennett MI, Lee AJ. The epidemiology of chronic pain of predominantly neuropathic origin. Results from a general population survey. *J Pain*. 7:281-9, 2006.

Verdu B, Decosterd I, Buclin T, Stiefel F, Berney A. Antidepressants for the Treatment of Chronic Pain. *Drugs*. 68 (18): 2611-2632, 2008.

Vracken JH, Dijkgraaf MGW, Kruis MR, van der Vegt MH, Hollmann MW, Heesen M. Pregabalin in patients with central neuropathic pain: A randomized double-blind, placebo-controlled trial of a flexible-dose regimen. *Pain*. 136: 150-157, 2008.