

## **Anticonvulsivantes como adjuvantes na dor crónica**

### **Introdução**

Os anticonvulsivantes, tal como os antidepressivos são fármacos de primeira linha no tratamento da dor neuropática. São estudados há mais de 40 anos na dor neuropática, avaliando a sua eficácia e segurança. No entanto, uma analgesia eficaz é atingida em menos de metade dos doentes tratados. Não é também possível determinar a sua eficácia relativa, isto é, se há diferenças significativas na sua eficácia.

Tal como os antidepressivos, o efeito dos anticonvulsivos leva algum a tempo a ser alcançado após a dose terapêutica ter sido atingida.

Neste artigo serão apresentados os anticonvulsivantes mais usados no tratamento da dor neuropática.

### **Gabapentinóides**

Os anticonvulsivantes gabapentinóides incluem a gabapentina e a pregabalina. São estruturalmente análogos do neurotransmissor inibidor cerebral, ácido gama-aminobutírico (GABA), embora não se liguem aos receptores GABAA ou GABAB nem afectem o transporte do GABA [1,2]. O seu mecanismo de acção não é completamente conhecido, mas a identificação de local específico de ligação na subunidade  $\alpha 2\delta$  dos canais do cálcio dependentes de voltagem, sugere que a acção dos gabapentinóides é mediada pela atenuação do influxo do  $\text{Ca}^{2+}$  nas células [2].

A gabapentina e a pregabalina associam-se a efeitos eufóricos significativos. Podem causar dependência. Como droga de abuso o seu efeito é descrito como melhoria da sociabilidade, euforia, relaxamento e sensação de calma [3].

Os dois fármacos produzem efeitos indesejados no SNC que são aditivos quando usadas com outras drogas de acção central, como o álcool (mesmo em pequenas doses), antidepressivos, anti-histamínicos, opióides, etc., com registos de insuficiência respiratória e coma sobretudo nos que tomam pregabalina [3], resultante da sua absorção linear em contraste com a da gabapentina (ver adiante). Num pequeno estudo publicado recentemente comparando a gabapentina com a pregabalina em adultos com ciática crónica concluiu-se que ambas são significativamente eficazes, mas a gabapentina produziu menos e menos graves efeitos indesejados [4].

## **Gabapentina**

### **Introdução**

A gabapentina foi desenvolvida para ser um anticonvulsivante, mas depois foi aprovada para o tratamento da dor neuropática.

A gabapentina em modelos animais impede a alodinia e a hiperalgesia. Previne ainda a resposta a vários modelos de dor neuropática e diminui a resposta à dor na inflamação periférica em animais [5]. A gabapentina tem uma acção anticonvulsiva de mecanismo desconhecido.

O NNT é de 6,3 (IC 95%: 5,0 a 8,3) e o NNH é 25,6 (IC 95%: 15,3 a 78,6) [2].

### **Farmacologia**

A biodisponibilidade da gabapentina não é proporcional à dose, porque é absorvida por um mecanismo de transporte activo de aminoácidos facilmente saturável [6]. À medida que a dose aumenta a biodisponibilidade diminui. Nas doses diárias divididas em 3 tomas a biodisponibilidade é a seguinte: 900 mg – 60%; 1200 – 47%; 2400 – 34%; 3600 – 33%; 4800 – 27%. A alimentação tem apenas um ligeiro efeito na velocidade e extensão da absorção da gabapentina [5]. Menos de 3% liga-se às proteínas plasmáticas.

Todas as acções farmacológicas se devem à actividade da gabapentina, não sendo metabolizada apreciavelmente em humanos. Assim, é eliminada por via renal como fármaco inalterado. Tem uma semi-vida de eliminação de 5 a 7 horas e não é alterada pela dose ou por múltiplas doses [5]. A eliminação é proporcional à depuração da creatinina, pelo que nos doentes com insuficiência renal a depuração está reduzida. A gabapentina pode ser removida por hemodiálise.

Na doença hepática não há estudos porque a gabapentina não é metabolizada [5]. Nos doentes idosos, como há um declínio da função renal com a idade, há um declínio da depuração renal da gabapentina, pelo que as doses nestes doentes devem ser mais baixas.

### **Efeitos indesejados**

Os antiepilépticos, incluindo a gabapentina, aumentam o risco de ideação ou comportamento suicida em doentes a tomarem o fármaco por qualquer indicação [5]. Os doentes a tomarem antiepilépticos devem ser monitorizados para o surgimento ou agravamento de depressão, pensamentos ou comportamento suicida e qualquer mudança do humor ou do comportamento. O aumento do risco de ideação ou comportamento suicida foi observado uma semana após o início do tratamento e persiste durante a duração do tratamento, embora não se saiba o que se passa após 24 semanas de tratamento, porque os estudos geralmente não se estendem para lá deste período [5].

A gabapentina pode causar tonturas, sonolência e outros sintomas de depressão do SNC, pelo que, na fase inicial, os doentes devem ser aconselhados a não conduzir ou a operarem máquinas complexas até se saber de que modo a gabapentina os afecta [5].

A gabapentina pode causar também astenia, diarreia, xerostomia, obstipação, náuseas, vómitos e flatulência, edema periférico, aumento de peso e hiperglicemia. Pode causar ainda ataxia, pensamento anormal, marcha anormal, descoordenação e amnésia. Pode ocorrer faringite, eritema, ambliopia, conjuntivite, diplopia e otite média [5].

A gabapentina pode provocar depressão respiratória por si só, mas o risco é maior nos doentes com doenças pulmonares, renais ou do sistema nervoso, nos idosos ou com o uso concomitante de fármacos ou drogas que afectem a respiração [7]. Num estudo de caso-controlo de base populacional utilizando dados administrativos concluiu-se que os doentes que usavam concomitantemente gabapentina e opióides tinham uma probabilidade de morrer 49% maior do que os expostos apenas ao opióide. Nos doentes a fazer doses superiores a 900 mg por dia de gabapentina a probabilidade aumentava para 60% [7].

### **Interacções**

A gabapentina tem poucas interacções com outros fármacos.

O uso concomitante com morfina aumenta a concentração da gabapentina significativamente, provavelmente por aumentar a sua absorção devido à redução da motilidade intestinal [8]; a depuração renal reduz-se ligeiramente com a administração dos 2 fármacos. A gabapentina parece não afectar a farmacocinética da morfina [5].

A cimetidina reduz um pouco (14%) a depuração da gabapentina e da creatinina [5].

Os antiácidos reduzem a biodisponibilidade da gabapentina em cerca de 20%, pelo que se recomenda que a gabapentina seja tomada pelo menos 2 horas depois da administração do antiácido [5].

### **Síndrome de privação**

Os doentes que suspendem abruptamente a gabapentina podem ter sintomas de ansiedade, diaforese, irritabilidade, agitação, confusão, taquicardia, catatonia e estado epiléptico [1]. Os sintomas são semelhantes aos sintomas de privação do álcool e das benzodiazepinas, provavelmente porque a gabapentina, tal como o etanol e as benzodiazepinas aumentam os níveis do GABA [1].

A síndrome desenvolve-se de 12 horas a 7 dias após a suspensão da gabapentina [9]. Não é controlável com benzodiazepinas, mas pode resolver-se em 1 a 2 dias com a reintrodução da gabapentina [1]. No entanto, os doentes neste estado podem não conseguir deglutir a medicação e, como não há gabapentina parentérica disponível, a solução poderá requerer a introdução de uma sonda nasogástrica [10].

Quando se pretende suspender a gabapentina deve-se reduzir a dose diária lentamente na dose máxima de 300 mg de 4 em 4 dias [11]. No caso de aparecerem sintomas de privação, a dose deve ser aumentada para o nível anterior e depois reduzir-se mais lentamente.

### **Dose e administração**

A gabapentina administra-se por via oral com ou sem alimentos. Os comprimidos podem ser divididos em 2 metades para serem administrados em metade da dose, mas a metade não usada deve ser tomada na dose seguinte; meios comprimidos se não forem usados dentro de alguns dias devem ser rejeitados [5].

A terapêutica, na dor neuropática, pode ser iniciada com uma dose de 300 mg no dia 1, 600 mg no dia 2, divididos em 2 doses, e 900 mg no dia 3, divididos em 3 doses. Depois a dose pode ser elevada até aos 1800 mg por dia, divididos em 3 doses. Têm sido utilizadas doses até 3600 mg por dia, mas não está demonstrado benefício de elevar as doses acima de 1800 mg por dia.

As doses devem ser ajustadas à função renal. É razoável calcular a depuração da creatinina com a fórmula de Cockcroft and Gault . O ajustamento deve fazer-se do seguinte modo:

- Depuração da creatinina:
  - $\geq 60$  mL/min – 900 a 3600 mg/dia, a iniciar como indicado em cima
  - $\geq 30$ -59 mL/min – 400 a 1400 mg/dia, em 2 doses
  - $\geq 15$ -29 mL/min – 200 a 700 mg/dia, numa dose diária

- < 15 mL/min – 100 a 300 mg/dia, numa dose diária (nesta situação a dose deve reduzir-se de acordo com a depuração da creatinina, ex., depuração de 7,5 mL/min deve receber metade da dose de 15 mL/min)

Os doentes em hemodiálise devem receber doses de manutenção de acordo com a depuração da creatinina, como indicado acima, mais uma suplementação de 125 a 350 mg após cada sessão de hemodiálise de 4 horas.

## **Pregabalina**

### **Introdução**

A pregabalina foi desenvolvida como um produto de seguimento da gabapentina e mostrou ser eficaz na dor neuropática [12]. A pregabalina tem um perfil farmacológico semelhante ao da gabapentina. Demonstrou actividade anti-alodínica e anti-hiperálgica em modelos animais de dor neuropática. Estes efeitos observaram-se com doses 2 a 4 vezes menores do que as da gabapentina.

A pregabalina está indicada em adultos para o tratamento da dor neuropática, da epilepsia, como terapêutica adjuvante para as crises parciais com ou sem generalização, e para o transtorno de ansiedade generalizada.

Uma revisão Cochrane recente concluiu que a pregabalina mostrou eficácia na nevralgia pós-herpética, na nevralgia diabética e na dor neuropática pós-traumática mista ou não classificada. Os estudos sobre a sua eficácia na dor neuropática central são inadequados. A pregabalina não se mostrou eficaz na neuropatia associada ao VIH [13]. Há dados muito limitados sobre a dor lombar neuropática e a dor neuropática oncológica. Alguns doentes têm um benefício substancial com a pregabalina, mais obtêm um benefício moderado, mas muitos não têm qualquer benefício ou interrompem o tratamento.

O NNT é de 7,7 (IC 95%: 6,5 a 9,4) e o NNH é de 13,9 (IC 95%: 11,6 a 17,4) [11].

## **Farmacologia**

A pregabalina é rapidamente absorvida por via oral. O pico plasmático atinge-se às 1,3 horas. A biodisponibilidade é de cerca de 90%. Os alimentos diminuem a velocidade, mas não a extensão da absorção [8]. Não sofre metabolismo hepático significativo e não se liga às proteínas plasmáticas. Por isso não interage significativamente com outros fármacos.

É eliminada na urina, 98% inalterada. A semivida de eliminação é de cerca de 6 horas e é independente da dose [12]. A depuração da pregabalina é directamente proporcional à função renal em doentes não em hemodiálise.

## **Efeitos indesejados**

A pregabalina é bem tolerada. Os efeitos indesejados mais frequentes incluem tonturas, sonolência, edema periférico, cefaleias, visão turva e obstipação.

Quando se pretende suspender a dose, esta deve começar por se reduzir gradualmente de 50 a 100 mg por semana [3]. No caso de aparecerem sintomas de privação, a dose deve ser aumentada para o nível anterior e depois reduzir-se mais lentamente.

## **Dose e administração**

A amplitude das doses recomendadas para o tratamento da dor neuropática é de 150 a 600 mg por dia, divididas em 2 a 3 doses administradas com ou sem comida [12]. A dose inicial de 150 mg por dia (2 x 75 mg) pode ser aumentada para 300 mg/dia ao fim de 3 a 7 dias e, se for necessário, aumentada para 600 mg/dia ao fim de mais 7 dias.

As doses devem ser ajustadas à função renal. É razoável calcular a depuração da creatinina com a fórmula de Cockcroft and Gault. O ajustamento deve fazer-se do seguinte modo [14]:

- Depuração da creatinina:
  - $\geq 60$  mL/min – 159 a 600 mg/dia, em 2 ou 3 doses, a iniciar como indicado em cima

- $\geq 30$ -59 mL/min – 75 a 300 mg/dia, em 2 ou 3 doses
- $\geq 15$ -29 mL/min – 25 a 150 mg/dia, em 1 ou 2 dose
- $< 15$  mL/min – 15 a 75 mg/dia, numa dose diária (nesta situação a dose deve reduzir-se de acordo com a depuração da creatinina, ex., depuração de 7,5 mL/min deve receber metade da dose de 15 mL/min).

Os doentes em hemodiálise devem receber doses de manutenção de acordo com a depuração da creatinina, como indicado acima, mais uma suplementação de 25 a 100 mg após cada sessão de hemodiálise de 4 horas.

## **Carbamazepina**

### **Introdução**

A carbamazepina é quimicamente relacionada com os antidepressivos tricíclicos [15]. Há estudos sobre a eficácia da carbamazepina no tratamento da nevralgia do trigémeo desde os anos 60 do século XX [16]. Foi também um dos primeiros anticonvulsivantes a ser estudado na neuropatia diabética dolorosa.

Os estudos animais mostraram que a carbamazepina bloqueia os canais de sódio dependentes da voltagem [16]. Crê-se, portanto, que o mecanismo analgésico está relacionado com a redução das descargas nervosas ectópicas e a estabilização das membranas neurais.

O NNT na nevralgia do trigémeo é de 2,6 (2,2 a 3,3) e de 3,3 (2,0 a 9,4) na neuropatia diabética dolorosa [16]. No entanto, os estudos em que estes dados se baseiam são de boa qualidade na nevralgia do trigémeo, mas não em outras formas de dor neuropática.

---

## **Farmacologia**

Os comprimidos de carbamazepinas têm uma biodisponibilidade de 70 a 80% e aumenta com a presença de comida no estômago [16]. Liga-se em 76% às proteínas plasmáticas. A carbamazepina é metabolizada no fígado pela CYP3A4. Durante o tratamento prolongado a carbamazepina induz o seu próprio metabolismo. O metabolismo activo carbamazepina-10,11-epóxido é parcialmente responsável pela toxicidade da carbamazepina [16]. A excreção do fármaco é 72% renal e 28% fecal. A semivida em dose única é de 25 a 65 horas. A carbamazepina pode ser eliminada pela hemodiálise, mas muito pouco por diálise peritoneal.

## **Interacções**

Interage com muitos outros fármacos e drogas. A carbamazepina acelera o metabolismo de hormonas endógenas e exógenas, incluindo contraceptivos orais e corticosteróides e aumenta a eliminação da etosuximida, do valproato e das benzodiazepinas [15].

Medicamentos como a eritromicina aumentam marcadamente a carbamazepina para níveis tóxicos em pouco tempo. Se administrada com outros anticonvulsivantes, a carbamazepina pode alterar o estado de equilíbrio em qualquer direcção por interacção dual [15].

## **Efeitos indesejados**

Mais de metade dos doentes que tomam carbamazepina têm efeitos indesejados. Os efeitos indesejados comuns são as tonturas, nistagmo, náuseas, sonolência, visão turva e ataxia. Pode ocorrer eritema em 2 a 4% dos doentes. A intoxicação aguda induz coma, convulsões e depressão respiratória [15]. Efeitos raros, mas mais graves, incluem leucopenia, alterações da função hepática e hiponatremia atribuída a síndrome da secreção inapropriada da hormona antidiurética.

## Referências

1. Hellwig TR, Hammerquist R, Termaat J. Withdrawal symptoms after gabapentin discontinuation. *Am J Health-Syst Pharm* 2010;67:910-912.
2. Kremer M, Salvat E, Muller A, Yalcin I, Barro M. Antidepressants and gabapentinoids in neuropathic pain: Mechanistic insights. *Neuroscience* 2016;338:183-206.
3. Advice for prescribers on the risk of the misuse of pregabalin and gabapentin. [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/385791/PHE-NHS\\_England\\_pregabalin\\_and\\_gabapentin\\_advice\\_Dec\\_2014.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/385791/PHE-NHS_England_pregabalin_and_gabapentin_advice_Dec_2014.pdf) (consultado em 03/05/2022).
4. Robertson K, Marshman LAG, Plummer D, Downs E. Effect of Gabapentin vs Pregabalin on pain intensity in adults with chronic sciatica: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2019;76:28-34.
5. Neurontin. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2011/020235s036,020882s022,021129s022lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/020235s036,020882s022,021129s022lbl.pdf) (consultado em 04/09/2019).
6. McGeeney BE. Adjuvant Agents in Cancer Pain. *Clin J Pain* 2008;24:S14–S20.
7. Health Canada. Summary safety review-gabapentin-assessing the potential risk of serious breathing problems. Ottawa: Health Canada; 2016 Sep 16. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/safety-reviews/summary-safety-reviewgabapentin-assessing-potential-risk-serious-breathing.html> (consultado em 05/09/2019).
8. Eckhardt K, Ammon S, Hofmann U, Riebe A, Gugeler N, Mikus G. Gabapentin enhances the analgesic effect of morphine in healthy volunteers. *Anesth Analg*. 2000; 91:185-191.
9. Mersfelder TL, Nichols WH. Gabapentin: Abuse, Dependence, and Withdrawal. *Ann Pharmacother* 2016;50:229–233.

10. Singh H, Handa R, Kak V, Wasilewski A. Complex encephalopathy arising from the combination of opioids and gabapentin. *BMJ Case Rep* 2019;12:e228354.
11. HERPC Hull & East Riding Prescribing Committee. Guidelines for the Prescribing of: the initiation, management and discontinuation of pregabalin and gabapentin prescribing for neuropathic pain in primary care. <https://www.hey.nhs.uk/wp/wp-content/uploads/2016/03/pregabalin.pdf> (consultado em 05/09/2019).
12. Frampton JE, Scott LJ. Pregabalin In the Treatment of Painful Diabetic Peripheral Neuropathy. *Drugs* 2004;64:2813-2820.
13. Derry S, Bell RF, Straube S, Wiffen PJ, Aldington D, Moore RA. Pregabalin for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, Issue 1. Art. No.: CD007076.
14. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/2322/smpc> (consultado em 04/05/2022).
15. Rogvi-Hansen B, Gram L. Adverse effects of established and new antiepileptic drugs: an attempted comparison. *Pharmac. Ther* 1995;68:425-434.
16. Eisenberg E, River Y, Shifrin A, Krivoy N. Antiepileptic Drugs in the Treatment of Neuropathic Pain. *Drugs* 2007;67:1265-1289.