

# O papel dos gabapentinóides na dor neuropática

*The role of gabapentinoids in the neuropathic pain*

Moura Pereira C.<sup>1</sup>, Costa e Silva S.<sup>2</sup>

ARTIGO ORIGINAL | ORIGINAL ARTICLE

## RESUMO

A dor neuropática é provocada por uma alteração no sistema somatossensorial e afeta uma percentagem significativa da população, pelo que é essencial um diagnóstico atempado para permitir um tratamento dirigido e adequado. De acordo com as normas de atuação clínica na atualidade, entre os tratamentos de primeira linha para a dor neuropática encontramos os gabapentinóides. Os gabapentinóides foram pensados originalmente para o tratamento de epilepsia, mas atualmente encontra-se indicado para o tratamento de outras patologias. A pregabalina e a gabapentina são os gabapentinóides com maior utilização na prática clínica e robustez científica associada que permite distinguir as suas propriedades farmacológicas e a sua potência analgésica. Apesar da elevada semelhança ao neurotransmissor GABA (ácido  $\alpha$ -aminobutírico), os gabapentinóides não se ligam aos recetores GABA e os seus mecanismos de ação continua a ser alvo de estudos e formulação de hipóteses para compreender de que forma é que interferem na excitabilidade neuronal e produzem o seu efeito analgésico. Como todos os fármacos, também é extremamente relevante avaliar os efeitos nefastos que a utilização destes fármacos acarreta aos doentes. A pregabalina apresenta-se como o gabapentinóide com maior potência analgésica, contudo com o surgimento de um novo gabapentinóide este paradigma pode ser alterado. É essencial mobilizar a investigação para a criação de terapêuticas mais direcionadas e que permitam tratamentos mais eficazes da dor neuropática e melhoria da qualidade de vida dos doentes.

**Palavras-chave:** dor neuropática, gabapentina, pregabalina.

## ABSTRACT

Neuropathic pain is caused by an alteration in the somatosensory system and affects a significant percentage of the population, which is why a timely diagnosis is essential to allow targeted and appropriate treatment. According to current clinical practice standards, gabapentinoids are among the first-line treatments for neuropathic pain. Gabapentinoids were originally thought for the treatment of epilepsy, but currently they are also indicated for the treatment of other pathologies. Pregabalin and gabapentin are the most used gabapentinoids in clinical practice and the associated scientific robustness evidence distinguishes their pharmacological properties and their analgesic potency. Despite the high similarity with the GABA neurotransmitter ( $\alpha$ -aminobutyric acid), gabapentinoids do not bind to GABA receptors and their mechanisms of action continue to be the subject of studies and the formulation of hypotheses to understand how they interfere with neuronal excitability. and produce their analgesic effect. Like all drugs, it is also extremely important to assess the harmful effects that the use of these drugs causes to patients. Pregabalin presents itself as the gabapentinoid with the greatest analgesic potency, however with the appearance of a new gabapentinoid this paradigm can be changed. It is essential to mobilize research to create more targeted therapies that allow more effective treatments for neuropathic pain and improve the quality of life of patients.

**Keywords:** neuropathic pain, gabapentin, pregabalin.

<sup>1</sup> Unidade de Saúde Familiar Norton de Matos, Coimbra, Portugal.

<sup>2</sup> Unidade de Saúde Familiar Pulsar, Coimbra, Portugal.

**Autor para correspondência:** Ana Carolina Moura Pereira, ana.pereira2395@gmail.com, Avenida Vasco da Gama, Nº31, 3525-456, Carvalhal Redondo.

Submetido/Submitted: 5 de maio de 2023 | Aceite/Accepted: 29 de maio de 2023

## INTRODUÇÃO

A dor neuropática, de acordo com a definição da *International Association for the Study of Pain* (IASP), define-se como “dor provocada por uma lesão ou doença do sistema nervoso somatossensitivo” e afeta uma percentagem cada vez maior da população, cerca de 7-10%<sup>1,2</sup>.

A escolha de um tratamento adequado e dirigido à causa subjacente é essencial e é um fator preponderante na probabilidade de sucesso do tratamento e, apesar da oferta terapêutica disponível, apenas uma minoria dos doentes com dor neuropática apresenta uma resposta adequada ao tratamento farmacológico<sup>3</sup>.

De acordo com as orientações atuais, o tratamento de primeira linha da dor neuropática, à exceção da nevralgia do trigémio, inclui: gabapentinóides ou inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (duloxetine ou venlafaxina) ou antidepressivos tricíclicos (amitriptilina ou nortriptilina)<sup>1</sup>. Numa meta-análise Stefano *et al.* 2021, verificaram-se resultados pouco satisfatórios mesmo para os tratamentos de primeira linha. Estes achados podem dever-se à elevada resposta placebo e evidenciam a necessidade de investigar terapias direcionadas a outros alvos mais específicos da dor neuropática<sup>4</sup>.

Os gabapentinóides mais conhecidos são a gabapentina e pregabalina que são medicamentos pertencentes à classe dos anti-convulsivantes<sup>5</sup>. Tanto a gabapentina como a pregabalina apresentam mecanismos de ação muito similares, mas diferem nas suas características farmacocinéticas e farmacodinâmicas<sup>5</sup>. Estruturalmente, são muito semelhantes ao GABA que é conhecido por ser o principal neurotransmissor inibitório do

SNC<sup>5</sup>.

Com esta revisão, pretende-se compreender, à luz da evidência científica atual, os mecanismos de ação dos gabapentinóides na dor neuropática, a sua eficácia e quais efeitos adversos/risco expectáveis com o uso desta terapêutica.

## DOR NEUROPÁTICA

A dor neuropática pode ter origem central (por exemplo, lesões medulares, doenças degenerativas do sistema nervoso central (SNC) e lesão pós-acidente vascular cerebral) ou periférica (por exemplo, nevralgia pós-herpética, neuropatia diabética e nevralgia do trigémio)<sup>1</sup>. A sensibilização (central ou periférica) refere-se a uma resposta neuronal amplificada a estímulos nociceptivos ou à criação de uma resposta neuronal a estímulos não nociceptivos e está relacionada com a gênese da dor neuropática e a sua perceção pelos doentes<sup>2,6</sup>.

A história clínica do doente e um exame objetivo completo são essenciais para o diagnóstico de doença neuropática, assim como o uso de questionários validados como o DN4 (*Douleur Neuropathique 4*)<sup>7</sup>. Geralmente, os doentes descrevem sensação de formigueiro, em queimadura ou choques elétricos<sup>7</sup>.

Estudos epidemiológicos têm mostrado que muitos dos doentes com dor neuropática não recebem o tratamento adequado à sua dor, o que se pode dever à falta de precisão diagnóstica, conhecimento insuficiente dos mecanismos patofisiológicos da dor e de fármacos efetivos e dirigidos à dor<sup>8</sup>.

Os objetivos do tratamento na dor neuropática, assim como qualquer outra dor, devem incluir uma melhoria na

função e qualidade de vida, abordando o doente como um todo<sup>7</sup>. A dificuldade no tratamento da dor neuropática está relacionada com o facto de doentes que partilham a mesma causa de dor neuropática não reportarem as mesmas queixas e doentes com dor neuropática de etiologias distintas apresentarem quadros dolorosos semelhantes<sup>3</sup>. Assim, a dor neuropática é frequentemente refratária e as opções terapêuticas atualmente disponíveis nem sempre trazem alívio<sup>3</sup>. Os gabapentinóides proporcionam alívio a cerca de 35% dos doentes com dor neuropática e os mais conhecidos e usados na prática clínica são a gabapentina e a pregabalina<sup>9</sup>. Recentemente surgiu a mirogabalina.

Segundo revisões recentes, a pregabalina apresenta evidência de qualidade moderada para a nevralgia pós-herpética e neuropatia diabética e evidência de qualidade reduzida para a dor pós-acidente vascular cerebral e dor após lesão medular<sup>5</sup>. A gabapentina mostrou ser eficaz para a nevralgia pós-herpética e neuropatia diabética, mas com evidência limitada para outras formas de dor neuropática<sup>5</sup>. De acordo com a Revisão Sistemática de Moisset et al a gabapentina tem uma forte recomendação para o uso na dor neuropática, enquanto a pregabalina tem uma recomendação fraca, contrariamente à maioria das recomendações prévias. Contudo, estes resultados podem ser atribuídos ao uso de doses moderadas de pregabalina

na maioria dos estudos e à inclusão de doentes com condições refratárias<sup>8</sup>.

#### *Caraterísticas farmacocinéticas e farmacodinâmicas*

A gabapentina foi projetada na década de 1990 como um mimético do GABA com lipofilicidade aumentada para melhorar o acesso ao SNC e, posteriormente, surgiu a pregabalina como sucessor<sup>9</sup>. As duas substâncias incluem na sua estrutura uma molécula GABA mais um anel ciclohexano lipofílico (gabapentina) ou isobutano (pregabalina), contudo elas são essencialmente inertes nos recetores GABA e nas sinapses<sup>10,11</sup>. Nenhuma das substâncias se liga fortemente aos recetores e também não afetam a captação, síntese e metabolismo do GABA<sup>9</sup>. A pregabalina é rápida e completamente absorvida em comparação com a gabapentina, a sua biodisponibilidade é superior a 90% enquanto que a da gabapentina ronda os 30 a 60%. Ambas são transportadas ativamente através da barreira hematoencefálica e apresentam excreção renal<sup>5,11</sup>.

A pregabalina, comparativamente à gabapentina, mostrou ser melhor a nível da farmacodinâmica e farmacocinética possuindo maior potência para doses mais baixas (Tabela 1)<sup>12</sup>. No estudo de Ahmad *et al.* a mirogabalina apresentou maior potência analgésica que a pregabalina e, por sua vez, a pregabalina mostrou ser mais potente que a gabapentina na dor neuropática periférica e na lesão da medula espinal<sup>13</sup>.

Tabela 1. Comparação da farmacocinética e dosagens

	Gabapentina	Pregabalina
<b>T<sub>máx</sub> (horas)</b>	2-3	1
<b>T<sub>1/2</sub> (horas)</b>	5-7	5.5-6.7
<b>Biodisponibilidade</b>	27-60%	>90%
<b>Farmacocinética</b>	Não linear	Linear
<b>Ligação às proteínas plasmáticas</b>	<3%	Presumivelmente zero
<b>Potência de ligação à subunidade <math>\alpha 2\delta</math>-1</b>	+	++
<b>Excreção renal</b>	100% inalterada	92-99% inalterada
<b>Sugestão de distribuição de doses diárias</b>	3 a 4 vezes por dia	2 a 3 vezes por dia
<b>Dose habitual</b>	900-3600 mg/dia	150-600 mg/dia
<b>Tempo até a dose efetiva usando as titulações recomendadas</b>	14 dias	5-7 dias
<b>Dosagem de gabapentina na insuficiência renal (depuração de creatinina, mL/min)</b>		
50-79	600-1800mg/dia dividido em 3 tomas	
30-49	300-900mg/dia dividido em 3 tomas	
15-29	150-600 mg/dia (dose diária de 150 mg a ser administrada como 300 mg em três doses divididas em dias alternados)	
<15	150-300 mg/dia dividido em 3 tomas (dose diária de 150 mg a ser administrada como 300 mg em três doses divididas em dias alternados)	
<b>Dosagem de pregabalina na insuficiência renal (depuração de creatinina, mL/min)</b>		
30-60	Inicialmente 75mg/dia e máximo de 300mg/dia	
15-30	Inicialmente 25-50mg/dia e máximo de 150mg/dia em 1 ou 2 tomas	
<15	Inicialmente 25mg, 1 vez/dia e máximo de 75mg, 1 vez/dia	

Adaptado de Chincholkar, 2020<sup>6</sup>

### Mecanismo de Ação

Em condições fisiológicas, os neurónios de 2.<sup>a</sup> ordem estabelecem sinapses com interneurónios produtores do neurotransmissor GABA. O GABA exerce os seus efeitos inibitórios ligando-se a recetores GABAA ou GABAB, mas tal como foi referido previamente os gabapentinóides não têm a capacidade de se ligarem aos recetores GABA<sup>3</sup>. Vários estudos vieram demonstrar que os seus efeitos estão relacionados com a influência na excitabilidade neuronal e na libertação de neurotransmissores e com o impacto no processo inflamatório no corno dorsal da medula<sup>5,12</sup>.

Os gabapentinóides atuam, primariamente, na ligação à subunidade  $\alpha 2\delta$  dos canais de cálcio dependentes de voltagem e a pregabalina tem uma afinidade para a ligação à subunidade  $\alpha 2\delta$  seis vezes superior<sup>10</sup>. Os mecanismos imunomoduladores dos gabapentinóides continuam a ser um tema de debate e os seus mecanismos de ação continuam a ser investigados<sup>14</sup>.

Os canais de cálcio dependentes de voltagem (CCDV) têm um papel muito relevante em algumas funções fisiológicas como a modulação da libertação de neurotransmissores, a expressão genética e a sinalização de vias intracelulares<sup>6</sup>. Os CCDV apresentam 4 subunidades ( $\alpha 1$ ,  $\alpha 2\delta$ ,  $\beta$  e  $\gamma$ ) e são expressos através de todo o SNC 2,5. A subunidade  $\alpha 2\delta$  apresenta duas isoformas,  $\alpha 2\delta-1$  e  $\alpha 2\delta-2$ , sendo que até à data os dados sugerem que a eficácia terapêutica dos gabapentinóides se deve à ligação de alta afinidade com a subunidade  $\alpha 2\delta-1$ <sup>11</sup>. A subunidade  $\alpha 1$  liga-se diretamente à subunidade  $\alpha 2\delta$  e permite a entrada de cálcio<sup>5,11</sup>.

Verificou-se que após uma lesão neuronal, os níveis de atividade das subunidades  $\alpha 2\delta-1$  estão aumentados e demoram meses a diminuir<sup>5</sup>. Inicialmente, atribuiu-se o efeito analgésico dos gabapentinóides à inibição das correntes de cálcio pela ligação à subunidade  $\alpha 2\delta$  que provoca uma diminuição da excitabilidade pós-sináptica através da diminuição da libertação de neurotransmissores excitatórios (como o glutamato e a substância P)<sup>2,5,11</sup>. Contudo, os gabapentinóides mostraram que não conseguem inibir de forma consistente as correntes de cálcio e têm sido elaboradas outras hipóteses 5.

Apesar de  $\alpha 2\delta-1$  ter sido associada, originalmente, aos canais de cálcio também existe evidência de que esta subunidade estabelece relações com outras proteínas<sup>11</sup>. Assim, equaciona-se que a ligação de gabapentinóides a  $\alpha 2\delta-1$  impede que os recetores de trombospondina e NMDA (N-metil-D-aspartato) aumentem a libertação de glutamato nas sinapses e também impede que a trombospondina promova a formação de novas sinapses de glutamato<sup>2,11</sup>. Neste sentido, também se aborda a ligação entre  $\alpha 2\delta-1$  e  $\alpha$ -neurexina, que são proteínas pré-sinápticas que se projetam dos terminais pré-sinápticos para o espaço extracelular<sup>11</sup>. Num estudo verificou-se que com administração de pregabalina, através de uma interação entre  $\alpha 2\delta-1$  e  $\alpha$ -neurexina pré-sináptica, se diminui a força sináptica, reduzindo o grupo de vesículas sinápticas prontas a serem libertadas sem qualquer alteração na função dos canais de cálcio pré-sinápticos<sup>11</sup>.

Tanto a nível laboratorial como na prática clínica, verificou-se que algumas ações

dos gabapentinóides se desenvolvem em menos de trinta minutos, enquanto que outras demoram dias a semanas a surgir, isto sugere que o nível nos terminais nervosos da subunidade  $\alpha 2\delta$ -1, proteína de ligação aos gabapentinóides, determina diretamente a taxa de início da ação do gabapentinóides no laboratório e possivelmente na clínica<sup>9</sup>.

A expressão dos vários mediadores inflamatórios (citocinas, fatores de crescimento e prostaglandinas) é regulada positivamente pela ativação imunitária da infiltração celular e ativação da glia (microgliose e macrocitose) e modula a excitabilidade dos neurónios do corno dorsal da medula<sup>12</sup>. Assim, a supressão da resposta inflamatória à lesão através do bloqueio ou inibição dos mediadores pró-inflamatórios é um importante alvo da intervenção farmacêutica, pois pode reduzir os sintomas de hiperalgesia e alodinia<sup>12</sup>. O estudo de Nürnberger *et al.* (2022), demonstrou que os processos inflamatórios no corno dorsal da medula, após estimulação, eram atenuados pela presença de gabapentinóides, com maior impacto na produção de IL-6<sup>12</sup>.

#### *Efeitos Adversos*

Os efeitos adversos são comuns com o uso de gabapentinóides e resultam numa taxa de abandono da terapêutica de 11% aproximadamente, pelo que os doentes devem ser alertados sobre os mesmos e sobre o possível impacto nas atividades diárias<sup>5</sup>. Os principais efeitos adversos descritos são ataxia, sonolência, tontura e fadiga

A substituição da gabapentina pela pregabalina em utentes com boa resposta a gabapentina resultou numa melhoria do alívio da dor e numa redução dos efeitos

adversos, mas nos utentes com má resposta à gabapentina a troca não mostrou diferenças<sup>5</sup>.

Os efeitos adversos mais documentados com o uso de gabapentinóides são: a tontura, o ganho ponderal, a sonolência e a perturbação da marcha<sup>5,15</sup>. Existe uma referência ao risco de depressão respiratória, quando usados em combinação com opióides<sup>5</sup>. Quanto aos sintomas gastrointestinais (distensão abdominal, obstipação, boa seca e náusea) concluiu-se que são dose-dependentes<sup>5</sup>. Os doentes devem ser monitorizados periodicamente quanto à sua função renal, o seu estado de alerta/sedação e depressão respiratória<sup>10</sup>.

#### *Risco de Dependência*

Na última década assistiu-se a um aumento na prescrição de gabapentinóides e com esse aumento, também cresce a preocupação relativamente ao potencial de abuso e de má utilização dos fármacos<sup>16</sup>. Relativamente ao potencial de abuso dos gabapentinóides, além dos efeitos adversos produzidos a nível central, estas terapêuticas podem ser aditivas<sup>10</sup>.

Existe uma ligação entre os gabapentinóides e o potencial de abuso devido à inibição do recetor  $\alpha 4$ -GABAA, que faz a integração dos sinais dopaminérgicos e glutamatérgicos nas vias de motivação<sup>16</sup>. Esta possibilidade é particularmente relevante em doentes com outras adições ou que se encontrem a fazer tratamentos combinados com outros fármacos com potencial de abuso, como os opióides<sup>10,17</sup>.

#### **CONCLUSÃO**

A dor neuropática continua a ser uma

entidade cujo tratamento apresenta várias dificuldades e em que apenas uma pequena percentagem dos doentes tratados refere melhoria sintomática significativa. Quando se lida com o tratamento da dor é essencial ajustar as expectativas dos utentes ao plano terapêutico e vigiar as fases iniciais do tratamento.

A interação entre os gabapentinóides e a subunidade  $\alpha 2\delta$ -1 forma o complexo central que regula o potencial analgésico dos gabapentinóides através da diminuição da libertação de neurotransmissores excitatórios e da supressão de mediadores inflamatórios. Contudo, os mecanismos de ação ainda necessitam de mais esclarecimentos. A pregabalin apresenta maior potência analgésica comparativamente à gabapentina, mas este não deve ser o único fator decisivo na adequação do tratamento a cada um dos doentes. Os efeitos adversos devem ser abordados para evitar o abandono precoce das terapêuticas e também para ser possível a inclusão de coadjuvantes no plano terapêutico.

Em suma, são necessários mais estudos para esclarecer os mecanismos de ação dos gabapentinóides. Tendo em conta que apenas 35% dos doentes tratados com gabapentinóides apresenta alívio das queixas e cerca de 11% chega a abandonar o tratamento pelos efeitos secundários, é essencial mobilizar a investigação para a criação de terapêuticas mais direcionadas e que permitam tratamentos mais eficazes da dor neuropática e melhoria da qualidade de vida dos doentes.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Direção-Geral da Saúde. Tratamento Farmacológico Da Dor Neuropática No Adulto e Idoso. . Circular Normativa

no43/ DGCG 23/12/2011, atualizada a 13/07/2017 n.d.

2. Udo HM, Alan B, Kaye D. Gabapentinoid Benefit and Risk Stratification: Mechanisms Over Myth. *Pain Ther* 2020;9; doi: 10.6084/m9.figshare.12668192.

3. Mesquita G, Cruz CD, Veiga D, *et al.* Tópicos em Destaque na Dor Neuropática Periférica. 2021.

4. Di Stefano G, Di Lionardo A, Di Pietro G, *et al.* Pharmacotherapeutic Options for Managing Neuropathic Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pain Res Manag* 2021;2021; doi: 10.1155/2021/6656863.

5. Chincholkar M. Gabapentinoids: pharmacokinetics, pharmacodynamics and considerations for clinical practice. *Br J Pain* 2020;14(2):104–114; doi: 10.1177/2049463720912496.

6. Gong N, Park J, Luo ZD. Injury-Induced Maladaptation and Dysregulation of Calcium Channel  $\alpha 2 \delta$  Subunit Proteins and Its Contribution to Neuropathic Pain Development. *Br J Pharmacol* 2018;175(12):2231–2243; doi: 10.1111/bph.13930.

7. Mu A, Weinberg E, Moulin DE, *et al.* Clinical Review Pharmacologic Management of Chronic Neuropathic Pain Review of the Canadian Pain Society Consensus Statement. n.d.

8. Moisset X, Bouhassira D, Avez Couturier J, *et al.* Pharmacological and non-pharmacological treatments for neuropathic pain: Systematic review and French recommendations. *Rev Neurol (Paris)* 2020;176(5):325–352; doi: 10.1016/j.neurol.2020.01.361.

9. Alles SRA, Smith PA. The Anti-Allodynic Gabapentinoids: Myths, Paradoxes, and Acute Effects. *Neuroscientist* 2017;23(1):40–55; doi:

- 10.1177/1073858416628793.
10. Ghayur MN. Potential Adverse Consequences of Combination Therapy with Gabapentin and Pregabalin. *Case Rep Med* 2021;2021; doi: 10.1155/2021/5559981.
11. Taylor CP, Harris EW. Analgesia with Gabapentin and Pregabalin May Involve N-Methyl-D-Aspartate Receptors, Neurotrophins, and Thrombospondins. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2020;374(1):161–174; doi: 10.1124/JPET.120.266056.
12. Nürnberger F, Rummel C, Ott D, *et al.* Gabapentinoids Suppress Lipopolysaccharide-Induced Interleukin-6 Production in Primary Cell Cultures of the Rat Spinal Dorsal Horn. *Neuroimmunomodulation* 2022; doi: 10.1159/000525657.
13. Ahmad KA, Shoaib RM, Ahsan MZ, *et al.* Microglial IL-10 and  $\beta$ -endorphin expression mediates gabapentinoids antineuropathic pain. *Brain Behav Immun* 2021;95:344–361; doi: 10.1016/j.bbi.2021.04.007.
14. Oyama M, Watanabe S, Iwai T, *et al.* Mirogabalin activates the descending noradrenergic system by binding to the  $\alpha\delta$ -1 subunit of voltage-gated  $\text{Ca}^{2+}$  channels to generate analgesic effects. *J Pharmacol Sci* 2021;146(1):33–39; doi: 10.1016/j.jphs.2021.01.002.
15. Mathieson S, Lin CWC, Underwood M, *et al.* Pregabalin and gabapentin for pain. *The BMJ* 2020;369; doi: 10.1136/bmj.m1315.
16. Goins A, Patel K, Alles SRA. The Gabapentinoid Drugs and Their Abuse Potential. *Pharmacol Ther* 2021;227; doi: 10.1016/j.pharmthera.2021.107926.
17. Morrison EE, Sandilands EA, Webb DJ. Gabapentin and pregabalin: Do the benefits outweigh the harms? *Journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh* 2017;47(4):310–313; doi: 10.4997/JRCPE.2017.402.