

Gabapentinóides na Dor Neuropática: Passado ou Presente?

Gabapentinoids in Neuropathic Pain: Past or Present?

Fernandes F.¹, Azevedo D.¹, Marques A.¹, Rodrigues C.¹, Neves L.¹, Melanda T.¹, Pipa T.¹, Moreira C.¹, Figueiredo I.¹, Nunes R.¹, Oliveira F.¹

ARTIGO ORIGINAL | ORIGINAL ARTICLE

RESUMO

A dor constitui uma entidade que acompanha o ser humano desde o início da sua existência. A dor neuropática, induzida por alterações a nível do sistema somatossensorial apresenta características e tratamento próprios.

Os gabapentinóides são fármacos antiepiléticos que apresentam semelhanças marcadas com o ácido gama-aminobutírico (GABA), um dos principais neurotransmissores inibitórios do sistema nervoso central (SNC). Desde a descoberta da sua aplicabilidade no tratamento da dor neuropática que o seu uso neste campo tem vindo a aumentar paulatinamente.

As evidências científicas mais recentes sobre os gabapentinóides, no entanto, parecem apontar para uma eficácia aquém do desejável, no seu uso no tratamento da dor neuropática, com novas *guidelines* nacionais a surgirem com a passagem da pregabalina para tratamento de 2^a linha nesta área.

É, assim, importante desenvolver novos estudos científicos que permitam esclarecer o real papel dos gabapentinóides no tratamento da dor neuropática e a descoberta de novas vias de atuação e terapêuticas alternativas, eficazes nesta área da dor.

Palavras-chave: dor neuropática, Gabapentina, Pregabalina.

ABSTRACT

Pain is an entity that has accompanied human beings since the beginning of their existence. Neuropathic pain, induced by alterations in the somatosensory system, has its own characteristics and treatment.

Gabapentinoids are antiepileptic drugs that show marked similarities to gamma-aminobutyric acid (GABA), one of the main inhibitory neurotransmitters in the central nervous system (CNS). Since the discovery of their applicability in the treatment of neuropathic pain, their use in this field has had a steady increase.

The most recent scientific evidence on gabapentinoids, however, seems to point to less than desirable efficacy in their use in the treatment of neuropathic pain, with new national guidelines emerging with the switch from pregabalin to second-line treatment in this area.

It is therefore important to develop new scientific studies that will shed light on the real role of gabapentinoids in the treatment of neuropathic pain and the discovery of new courses of action and alternative therapies that are effective in this area of pain.

Keywords: neuropathic pain, Gabapentin, Pregabalin.

¹ Unidade de Saúde Familiar Lusitana, Viseu, Portugal.

Autor para correspondência: Filipe Alexandre Guerra Fernandes; E-mail: filipeagfernandes.95@gmail.com; Morada: Rua Júlio Dinis, nº10, Alto da Forca, 5400-340, Chaves, Portugal.

INTRODUÇÃO

A dor acompanha o ser humano desde o início da sua existência e, ainda nos dias de hoje, constitui um problema de saúde global, afetando biliões de pessoas em todo o mundo^{1,2}.

Na maioria dos casos, a dor constitui um mecanismo de defesa e alerta, quando se trata de “dor que resulta de uma lesão real ou em risco de lesão de um tecido não neural e que se deve à ativação de nociceptores”, ou seja, dor nociceptiva³. A dor neuropática, por outro lado, é definida pela *International Association for the Study of Pain* (IASP) como a dor que é “consequência direta de uma lesão ou doença que afeta o sistema nervoso somatossensorial”³.

A dor neuropática constitui um problema com uma prevalência relevante, com estudos mais antigos a definirem-na entre 1.5-8%^{4,5} e um estudo de 2023 a traduzir valores superiores, até 9.2%, na população do Reino Unido⁶.

O tratamento de primeira linha da dor neuropática, de acordo com meta-análises internacionais recentes é, pelo menos na globalidade, semelhante àquele definido pela Direção Geral de Saúde (DGS) portuguesa nas Normas de Orientação Clínica (NOCs): gabapentinóides, pregabalina ou gabapentina, no grupo dos antiepiléticos; amitriptilina, como representante dos antidepressivos tricíclicos; e duloxetina, como referência do grupo dos inibidores da recaptação da serotonina e da noradrenalina^{7,8}.

Os gabapentinóides, que incluem pregabalina e gabapentina, apresentam-se, assim, como um dos tratamentos de primeira linha da dor neuropática. Apesar disto, alguns artigos e *guidelines* recentes parecem demonstrar que a sua eficácia

não é sobreponível e assim, não devem ambos ser assumidos como tratamento inicial de uma dor neuropática⁸.

A presente revisão tem como objetivos, perante as mais recentes evidências científicas: caracterizar o tratamento da dor neuropática, os gabapentinóides e qual o papel deles no tratamento da dor; bem como perceber possíveis alternativas, no tratamento da patologia, em estudo para o futuro.

Dor Neuropática

A dor neuropática constitui uma entidade que inclui um conjunto de doenças ou lesões que afetam o sistema somatossensorial e cujo entendimento da patofisiologia se encontra ainda em evolução⁹. Ela pode ser originada no SNC, resultado de lesões a nível medular ou cerebral, como as causadas por acidente vascular cerebral (AVC) ou doenças degenerativas; ou então no sistema nervoso periférico (SNP), como no caso da nevralgia pós-herpética, neuropatia diabética ou neuropatia relacionada com o HIV⁴. Tal como qualquer outro tipo de dor, a sensação que ela produz é subjetiva e individual, de quem a sente. Existem, contudo, questionários para a caracterização desta dor, tal como o questionário da dor de *McGill*¹⁰, através do qual percebermos o verdadeiro impacto nas pessoas que sofrem de dor neuropática, que a caracterizam como “cruelmente-punitiva” e “cansativa-extenuante”^{11,12}.

A dor neuropática pode manifestar-se de forma espontânea ou provocada, podendo apresentar-se como uma resposta aumentada a um estímulo doloroso (hiperalgesia), ou, em alternativa, uma resposta dolorosa a um estímulo que, previamente, não seria doloroso (alo-

dinia)¹³.

O diagnóstico deste tipo de dor exige história de lesão ou doença do sistema nervoso e uma distribuição da dor plausível. Podem existir sintomas positivos, como os acima mencionados (hiperalgesia ou alodinia) e negativos, como diminuição ou perda de sensibilidade, reflexos ou força muscular¹³. Existem ferramentas diagnósticas, com evidência e já validadas na avaliação da dor neuropática e que melhor permitem a sua identificação e diferenciação de dor nociceptiva, tais como: *Douleur Neuropathique*⁴, the self-report *Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs*, and the *ID Pain questionnaire*¹⁴⁻¹⁶.

Tratamento da Dor Neuropática

Segundo a norma da DGS, revista em 2017, o tratamento de 1ª linha da Dor Neuropática deve basear-se num dos seguintes fármacos, em monoterapia: amitriptilina, como referência do grupo dos antidepressivos tricíclicos (ADT) e em situações de não tolerância à amitriptilina, a nortriptilina ou a imipramina; ou duloxetina, como referência do grupo dos inibidores da recaptção da serotonina e da noradrenalina (IRSN), nos casos em que existe contra-indicação ou contra-indicam a prescrição de antidepressivos tricíclicos; ou gabapentinóides (gabapentina ou pregabalina) no grupo dos antiepiléticos⁷.

As exceções a esta regra são: a nevralgia do trigêmeo, cujo tratamento de 1ª linha é a carbamazepina; a nevralgia pós-herpética no doente idoso, que deverá ser tratada com emplastro de lidocaína tópica 5%; e a dor neuropática periférica no diabético, cuja medicação de 1ª linha é a duloxetina⁷.

Estas indicações parecem ser concordantes com estudos e *guidelines* inter-

nacionais 4,20, estudos mais recentes, no entanto, parecem demonstrar que a eficácia destes tratamentos de primeira linha fica um pouco aquém, com valores de *number needed to treat* (NNTs) a situar-se nos 8.40 (4.85; 31.15) para os gabapentinóides e 12.41 (4.07; ∞; -11.83) para os antidepressivos⁸.

Os Gabapentinóides

A pregabalina e a gabapentina constituem o grupo dos gabapentinóides. São ambos, primariamente, fármacos antiepiléticos, cujo uso no tratamento de dor neuropática tem vindo a aumentar paulatinamente, desde a sua descoberta, na década de 1970 (gabapentina) e, posteriormente, 1990 (pregabalina)¹⁷. Ambos os gabapentinóides apresentam semelhanças marcadas com GABA, um dos principais neurotransmissores inibitórios do SNC e participante importante no processamento da dor pelo organismo, como visível na imagem 1. Apesar destas semelhanças, o mecanismo de ação da gabapentina e pregabalina não está relacionado com a ligação aos recetores de GABA presentes no organismo, nos quais estas moléculas não apresentam qualquer atividade agonista. Assim, não interferem na captação, síntese ou metabolismo do GABA^{18,19}.

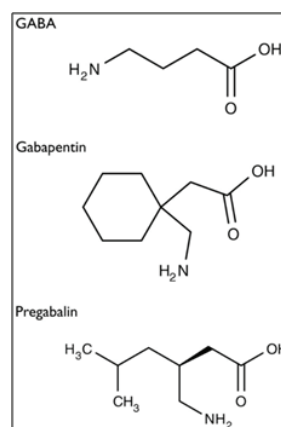


Imagem 1. A estrutura do GABA, da gabapentina e da pregabalina¹⁹.

Os seus efeitos devem-se, por outro lado, à sua atividade intracelular, onde se ligam a subunidades $\alpha 2\delta$ de canais de Cálcio. Apesar de serem capazes de se ligar tanto a subunidades $\alpha 2\delta-1$ como a subunidades $\alpha 2\delta-2$, a sua atividade analgésica parece principalmente relacionada com a ligação aos primeiros¹⁸.

De facto, em estudos previamente realizados em ratos que sobreexpressam a subunidade $\alpha 2\delta-1$, apresentam dor neuropática, mesmo na ausência de danos nervosos^{18,20}. Além disto, os níveis desta subunidade aumentam após uma lesão, levando por vezes meses até normalizarem novamente²⁰.

A ligação aos canais de cálcio através das subunidades $\alpha 2\delta$, parece levar à diminuição da libertação de glutamato, noradrenalina e substância P, conhecidas substâncias com ações excitatórias no SNC. A atividade antiepilética, analgésica e ansiolítica dos fármacos parece relacionar-se com esta atividade¹⁷.

Quanto às suas propriedades farmacocinéticas, existem diferenças valorizáveis entre ambos os gabapentinóides: a pregabalina é mais rapidamente e completamente absorvida, quando comparada com a gabapentina. Apresenta picos plasmáticos em 1 hora, quando comparada com as 12 horas da gabapentina. Apresenta, também, uma maior biodisponibilidade, 90%, contra 30-60% da gabapentina²⁰.

A absorção da pregabalina realiza-se a nível do intestino delgado e cólon proximal, ao contrário da da gabapentina, que se realiza apenas ao nível do intestino delgado. Quanto à sua eliminação, ambos são eliminados por excreção renal exclusiva²⁰.

Papel Atual dos Gabapentinóides no Tratamento da Dor Neuropática

Como acima referido, ambos os gabapentinóides surgem como um dos tratamentos de 1ª linha de tratamento da dor Neuropática em várias *guidelines* internacionais e nas NOCs portuguesas^{7,8,21}.

Apesar disto, algumas evidências mais recentes parecem ter vindo a demonstrar que a sua eficácia fica aquém do desejável. De facto, estudos recentes mostram resultados decepcionantes nestes tratamentos de 1ª linha. A evidência parece ser mais desfavorável para a pregabalina, comparativamente com a gabapentina^{8,20,22}.

Neste sentido, as *guidelines* francesas do tratamento da dor neuropática já apresentam a pregabalina como um tratamento de 2ª linha da dor neuropática, atrás dos antidepressivos tricíclicos, inibidores seletivos da recaptação da noradrenalina e serotonina (duloxetina e venlafaxina) e gabapentina²³.

Novos alvos e alternativas

Independentemente da categorização como 1ª ou 2ª linha de tratamento, está demonstrado que os tratamentos atuais para a dor neuropática apresentam uma eficácia pobre, associada a um elevado efeito placebo^{8,20}.

Assim, o desenvolvimento de novos fármacos, com atuação em diferentes alvos no circuito da dor apresenta-se como preponderante. Neste sentido, o canal seletivo de sódio NAV 1.7, principal canal de sódio expressado nos neurónios periféricos²⁴ tem sido alvo de estudos mais aprofundados, dado o seu papel na percepção do sinal doloroso²⁵⁻²⁸.

Fármacos que atuam neste canal têm

vindo a ser testados, porém ainda sem grande sucesso, com alguns estudos a mostrar vantagem analgésica em algumas subpopulações^{25,28}, mas outros a não demonstrarem superioridade face ao placebo²⁶.

CONCLUSÕES

A dor neuropática constitui, ainda, uma entidade com muitas limitações a nível de tratamento. Ao contrário da dor nociceptiva, para a qual existem vários tratamentos identificados com elevada eficácia demonstrada, neste tipo de dor as evidências são menores.

Os gabapentinóides, tidos como uma das primeiras linhas têm mostrado eficácia aquém do desejável, algo mais evidente com a pregabalina, com a descida a tratamento de 2ª linha em *guidelines* recentes.

Parece assim, importante, o desenvolvimento de mais estudos, que procurem novos alvos terapêuticos, capazes de resolver ou atenuar a um nível tolerável a dor neuropática dos doentes que dela padecem.

Respondendo à pergunta inicial que motivou a revisão, os gabapentinóides apresentam-se, ainda, como um tratamento válido e de primeira linha, para a maioria das sociedades científicas, da dor neuropática. No entanto, como em todos os factos da Medicina, este também se encontra em mudança e pode, num futuro próximo, já não ser verdade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Blyth, F. M., & Huckel Schneider, C. (2018). Global burden of pain and global pain policy-creating a purposeful body of evidence. *Pain*, 159 Suppl 1, S43–S48. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001311>.

2. Mills, S. E. E., Nicolson, K. P., & Smith, B. H. (2019). Chronic pain: a review of its epidemiology and associated factors in population-based studies. *British journal of anaesthesia*, 123(2), e273–e283. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.03.023>.

3. International Association for the Study of Pain. (n.d.). Terminology. <https://www.iasp-pain.org/resources/terminology/>.

4. Neuropathic pain: a practical guide for the clinician. *CMAJ*, 175(3), 265–275. <https://doi.org/10.1503/cmaj.060146>.

5. Torrance, N., Smith, B. H., Bennett, M. I., & Lee, A. J. (2006). The epidemiology of chronic pain of predominantly neuropathic origin. Results from a general population survey. *The journal of pain*, 7(4), 281–289. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2005.11.008>.

6. Baskozos, G., Hébert, H. L., Pascal, M. M., Themistocleous, A. C., Macfarlane, G. J., Wynick, D., Bennett, D. L., & Smith, B. H. (2023). Epidemiology of neuropathic pain: an analysis of prevalence and associated factors in UK Biobank. *Pain reports*, 8(2), e1066. <https://doi.org/10.1097/PR9.0000000000001066>.

7. Direção-Geral da Saúde. (2019). Tratamento Farmacológico da Dor Neuropática no Adulto e Idoso. Normas Direção-Geral da Saúde: <https://normas.dgs.min-saude.pt/wp-content/uploads/2019/09/tratamento-farmacologico-da-dor-neuropatica-no-adulto-e-idoso.pdf>.

8. Di Stefano, G., Di Lionardo, A., Di Pietro, G., Cruccu, G., & Truini, A. (2021). Pharmacotherapeutic Options for Managing Neuropathic Pain: A Sys-

- tematic Review and Meta-Analysis. Hindawi, Volume 2021. <https://doi.org/10.1155/2021/6656863>.
9. Jensen, T. S., Baron, R., Haanpää, M., Kalso, E., Loeser, J. D., Rice, A. S. C., & Treede, R. D. (2011). A new definition of neuropathic pain. *Pain*, 152(10), 2204–2205. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2011.06.017>.
10. Melzack, Ronald*,1. The short-form McGill pain questionnaire. *Pain* 30(2):p 191-197, August 1987. | DOI: 10.1016/0304-3959(87)91074-8.
11. Masson, E. A., Hunt, L., Gem, J. M., & Boulton, A. J. M. (1989). A novel approach to the diagnosis and assessment of symptomatic diabetic neuropathy. *Pain*, 38(1), 25–28. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(89\)90068-7](https://doi.org/10.1016/0304-3959(89)90068-7)
12. Gilron, I., Bailey, J. M., Tu, D., Holden, R. R., Weaver, D. F., & Houlden, R. L. (2005). Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *The New England journal of medicine*, 352(13), 1324–1334. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa042580>.
13. Scholz, J., Finnerup, N. B., Attal, N., Aziz, Q., Baron, R., Bennett, M. I., Benoliel, R., Cohen, M., Cruccu, G., Davis, K. D., Evers, S., First, M., Giamberardino, M. A., Hansson, P., Kaasa, S., Korwisi, B., Kosek, E., Lavand'homme, P., Nicholas, M., Nurmikko, T., ... Classification Committee of the Neuropathic Pain Special Interest Group (NeuPSIG) (2019). The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic neuropathic pain. *Pain*, 160(1), 53–59. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001365>
14. Portenoy R. (2006). Development and testing of a neuropathic pain screening questionnaire: ID Pain. *Current medical research and opinion*, 22(8), 1555–1565. <https://doi.org/10.1185/030079906X115702>.
15. Bouhassira, D., Attal, N., Alchaar, H., Boureau, F., Brochet, B., Bruxelle, J., Cunin, G., Fermanian, J., Ginies, P., Grun-Overdyking, A., Jafari-Schluep, H., Lantéri-Minet, M., Laurent, B., Mick, G., Serrie, A., Valade, D., & Vicaut, E. (2005). Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain*, 114(1-2), 29–36. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2004.12.010>.
16. Bennett, M. I., Smith, B. H., Torrance, N., & Potter, J. (2005). The S-LANSS score for identifying pain of predominantly neuropathic origin: validation for use in clinical and postal research. *The journal of pain*, 6(3), 149–158. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2004.11.007>.
17. Mathieson, S., Lin, C. C., Underwood, M., & Eldabe, S. (2020). Pregabalin and gabapentin for pain. *The BMJ*, 369, m1315. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1315>.
18. R. Patel, A. H. Dickenson, Mechanisms of the gabapentinoids and $\alpha\delta$ -1 calcium channel subunit in neuropathic pain, *Pharma Res Per* 4(2), 2016, e00205, doi: 10.1002/prp2.205
19. Taylor, C. P., & Harris, E. W. (2020, April 22). Analgesia with Gabapentin and Pregabalin May Involve NMDA Receptors, Neurexins and Thrombospondins. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. Advance online publication. <https://doi.org/10.1124/jpet.120.266056>.
20. Chincholkar M. (2020). Gabapentinoids: pharmacokinetics, pharma-

codynamics and considerations for clinical practice. *British journal of pain*, 14(2), 104–114. <https://doi.org/10.1177/2049463720912496>.

21. National Institute of Clinical Excellence. Neuropathic pain in adults: pharmacological management in nonspecialist settings, <https://www.nice.org.uk/guidance/cg173> (2013, accessed 2 August 2019).

22. Moisset, X., Pereira, B., Bouhassira, D., & Attal, N. (2020). Pregabalin: a better neuropathic pain treatment in rodents than in humans. *Pain*, 161(10), 2425–2427. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001993>.

23. Xavier Moisset, Didier Bouhassira, Nadine Attal. French guidelines for neuropathic pain: An update and commentary. *Revue Neurologique*, 2021, 177 (7), pp.834-837. [ff10.1016/j.neurol.2021.07.004](https://doi.org/10.1016/j.neurol.2021.07.004). [ffhal-03401768](https://doi.org/10.1016/j.neurol.2021.07.004).

24. D. L. Bennett, A. J. Clark, J. Huang, S. G. Waxman, and S. D. Dib-Hajj, “The role of voltage-gated sodium channels in pain signaling,” *Physiological Reviews*, vol. 99, no. 2, pp. 1079–1151, 2019.

25. B. T. A. de Greef, J. G. J. Hoeijmakers, M. Geerts *et al.*, “Lacosamide in patients with Nav1.7 mutations-related small fibre neuropathy: a randomized controlled trial,” *Brain*, vol. 142, no. 2, pp. 263–275, 2019.

26. A. McDonnell, S. Collins, Z. Ali *et al.*, “Efficacy of the Nav1.7 blocker PF-05089771 in a randomised, placebo-controlled, double-blind clinical study in subjects with painful diabetic peripheral neuropathy,” *Pain*, vol. 159, no. 8, pp. 1465–1476, 2018.

27. J. M. Zakrzewska, J. Palmer, V. Morisset *et al.*, “Safety and efficacy of a Nav1.7 selective sodium channel blocker in patients with trigeminal neuralgia: a double-blind, placebo-controlled, randomised withdrawal phase 2a trial,” *The Lancet Neurology*, vol. 16, no. 4, pp. 291–300, 2017.

28. N. Price, R. Namdari, J. Neville *et al.*, “Safety and efficacy of a topical Sodium Channel inhibitor (TV-45070) in patients with postherpetic neuralgia (PHN),” *The Clinical Journal of Pain*, vol. 33, no. 4, pp. 310–318, 2017.