



Dr. Ricardo Kobayashi CRM-SP 130.678

Médico especialista em Ortopedia pela Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia (SBOT), em Acupuntura pelo Colégio Médico Brasileiro de Acupuntura (CMBA) e na Área de Atuação em Dor pela Associação Médica Brasileira (AMB), Doutorando do Departamento de Neurologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP), Colaborador do Centro de Dor do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, Diretor da Comissão de Dor da SBOT e da AMB, Professor do Curso de Dor da USP.

REFERÊNCIAS

1. Stump PRNAG, Kobayashi R, Campos AW. Lombociatalgia – Consenso Brasileiro de Dor Neuropática. Rev Dor. 2016;17(Suppl 1):63-6.
2. Crews JC. Multimodal pain management strategies for office-based and ambulatory procedures. JAMA. 2002;288(5):629-32.
3. Kohring JM, Orgain NG. Multimodal analgesia in foot and ankle surgery. Orthop Clin North Am. 2017;48(4):495-505.
4. Santos JG, Brito JO, Andrade DC, Kaziyama VM, Ferreira KA, Souza I, et al. Translation to Portuguese and validation of the Douleur Neuropathique 4 questionnaire. J Pain. 2010;11:484-490.
5. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol. 2015;14(2):162-173.
6. Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. Pain 2005;218:289-305.
7. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, Aldington D, Cole P, Rice AS, et al. (2013). Antiepileptic drugs for neuropathic pain and fibromyalgia – an overview of Cochrane reviews. Cochrane Database Syst Rev, 11, Cd010567.
8. Bouhassira D, Wilhelm S, Schacht A, et al. Neuropathic pain phenotyping as a predictor of treatment response in painful diabetic neuropathy: Data from the randomized, double-blind, COMBO-DN study. Pain. 2014;155:2171–9.
9. Dieleman JP, Kerklaan J, Huygen FJ, Bouma PA, Sturkenboom MC. Incidence rates and treatment of neuropathic pain conditions in the general population. Pain. 2008;137:681-688.
10. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. Arthritis Care Res. 2010;62:600–10.
11. Heymann RE, Paiva Edos S, Helfenstein M Jr, Pollak DF, Martinez JE, Provenza JR, Paula AP, Althoff AC, Souza EJ, Neubarth F, et al. Brazilian consensus on the treatment of fibromyalgia. Rev Bras Reumatol. 2010;50(1):56–66.
12. Roskell NS, Beard SM, Zhao Y, Le TK. A meta-analysis of pain response in the treatment of fibromyalgia. Pain Pract. 2011;11(6):516–527.
13. Derry S, Cording M, Wiffen PJ, Law S, Phillips T, Moore RA. Pregabalin for pain in fibromyalgia in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 9. Art. No. / CD011790.
14. Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. Cochrane Database Syst Rev. 2014;1, CD007115.
15. Gilron I, Chaparro LE, Tu D, Holden RR, Milev R, Towheed T, et al. Combination of pregabalin with duloxetine for fibromyalgia. Pain 2016;157:1532–40.
16. Gajraj NM. Pregabalin: its pharmacology and use in pain management. Anesth Analg 2007;105:1805–15.
17. Smith H, Smith E, Smith B. Duloxetine in the management of chronic musculoskeletal pain. Ther Clin Risk Manag. 2012;8:267–277.
18. Knadler MP, Lobo E, Chappell J, Bergstrom R. Duloxetine: clinical pharmacokinetics and drug interactions. Clin Pharmacokinet. 2011; 50(5):281–294.
19. Thorpe J, Shum B, Moore RA, Wiffen PJ, Gilron I. Combination pharmacotherapy for the treatment of fibromyalgia in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 2. Art. No.: CD010585.

Os pontos de vista aqui expressos refletem a experiência e a opinião dos autores.
Antes de prescrever qualquer medicamento/ dermocosmético/ nutracêutico eventualmente citado nesta publicação, deve ser consultada a bula emitida pelo fabricante.



Material destinado exclusivamente à classe médica

SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.

FQM | FARMA®
CONSCIÊNCIA PELA SAÚDE

1600006777 - Março 2018

Pregabalina & Duloxetina no tratamento da dor crônica

AÇÃO SINÉRGICA

cientificamente

Pregabalina & Duloxetina no tratamento da dor crônica

AÇÃO SINÉRGICA

Tratamento Multimodal

Em muitos casos a monoterapia não é suficiente para o controle da dor. Assim, a combinação de medicamentos com farmacocinética e farmacodinâmica sinérgicas pode otimizar a analgesia e beneficiar a qualidade de vida dos doentes. Este é o princípio do tratamento multimodal, abordar múltiplos mecanismos da dor para melhorar a analgesia associado à redução dos efeitos adversos dos medicamentos através do uso de doses mais baixas de cada um deles.^{12,3}

Dor Neuropática

O diagnóstico preciso do padrão da dor é essencial para se obter bom resultado terapêutico, visto que o fármaco deve ser específico para cada tipo de dor. A identificação do componente neuropático depende de anamnese e exame físico minuciosos. Além disso, o screening da dor neuropática pode ser realizado através de questionários, como o DN-4 (FIGURA 1).¹⁴

Figura1. DN-4 é um questionário para screening de dor neuropática. Quatro ou mais pontos positivos são sugestivos de dor neuropática com sensibilidade de 83% e especificidade de 90%.⁴

Publicado em 2016, o capítulo de lombociatalgia do consenso brasileiro de dor neuropática³ descreveu um fluxograma de tratamento baseado nas recomendações do grupo de dor neuropática da International Association for the Study of Pain (IASP)⁵ e no fluxograma ilustrado pela figura 2:⁶

1ª etapa: começar o tratamento com um ou mais fármacos de primeira linha:

— Antidepressivos duais (duloxetina ou venlafaxina) ou tricíclicos (amitriptilina ou nortriptilina ou imipramina);

— Anticonvulsivantes gabapentinóides (pregabalina ou gabapentina).

ENTREVISTA DO PACIENTE

A) Sua dor tem uma ou mais das seguintes características?

1. **Queimação** Sim() Não()
2. **Sensação de frio dolorosa** Sim() Não()
3. **Choque elétrico** Sim() Não()

B) Há presença de um ou mais dos seguintes sintomas na mesma área da sua dor?

4. **Formigamento** Sim() Não()
5. **Alfinetada e agulhada** Sim() Não()
6. **Adormecimento** Sim() Não()
7. **Coceira** Sim() Não()

EXAME DO PACIENTE

C) A dor está localizada numa área onde o exame físico pode revelar uma ou mais das seguintes características?

8. **Hipoestesia ao toque** Sim() Não()
9. **Hipoestesia a picada de agulha** Sim() Não()

D) Na área dolorosa a dor pode ser causada ou aumentada por:

10. **Escovação** Sim() Não()

ESCORE

0 para cada item negativo, 1 para cada item positivo
Dor neuropática: Escore total a partir de 4/10
 () Dor Nociceptiva () Dor Neroupática

Figura 1

2ª etapa:

— Alívio parcial da dor: acrescentar outro fármaco de primeira linha. Exemplo: Duloxetina + Pregabalina;

— Alívio da dor inadequado: trocar por outro fármaco de primeira linha. Exemplo: Nortriptilina → Duloxetina.

3ª etapa:

— Falha dos fármacos de primeira linha isolados ou em combinação: considerar associar os fármacos de segunda linha (opióides, tramadol). Exemplo: Amitriptilina + Pregabalina + Tramadol;

— Falha de todas as etapas: encaminhar para o especialista em dor.

Figura2. Fluxograma recomendado para o tratamento da dor neuropática. ADT: Antidepressivos tricíclicos (amitriptilina ou nortriptilina ou imipramina); IRSN: Inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (duloxetina ou venlafaxina).⁶

Atualmente há evidências que suportam o uso da duloxetina e pregabalina para patologias que cursam com dor neuropática (neuropatia diabética dolorosa, neuralgia pós-herpética, dor neuropática central, entre outras).^{5,7} Contudo, a escolha do fármaco mais adequado para cada caso ainda é uma situação complexa.¹

De acordo com Bouhassira et al. (2014), nos casos de neuropatia diabética dolorosa em que a analgesia foi insuficiente após tratamento de 8 semanas com 60 mg/dia de duloxetina deve-se adicionar 300 mg/dia de pregabalina ou maximizar a dose de duloxetina para até 120 mg/dia. Para os não respondedores iniciais de pregabalina 300 mg/dia o aumento da dose de pregabalina para até 600 mg/dia ou o tratamento combinado com 60 mg/dia de duloxetina podem ser opções clínicas razoáveis.⁸

Apesar dos estudos e guidelines já publicados sobre dor neuropática, a minoria das prescrições é de medicamentos indicados pelos consensos, e a grande maioria não tem indicação, exemplos: benzodiazepínicos, corticoides, entre outros.⁹

Fibromialgia

A fibromialgia (FM) é uma síndrome complexa composta de dor crônica difusa (característica principal) com hipersensibilidade dolorosa, cansaço, distúrbios do sono, alterações cognitivas e sintomas somáticos.¹⁰

Atualmente, tanto a duloxetina quanto a pregabalina são recomendadas no consenso brasileiro de FM e apresentam fortes evidências na literatura.^{7,11,12,13,14}

Habitualmente os doentes com FM apresentam intolerância medicamentosa, então o ideal é começar com baixas doses e aumentar gradativamente respeitando a resposta individual do doente. Por isso a duloxetina leva vantagem visto que apresenta menos efeitos adversos comparativamente aos antidepressivos

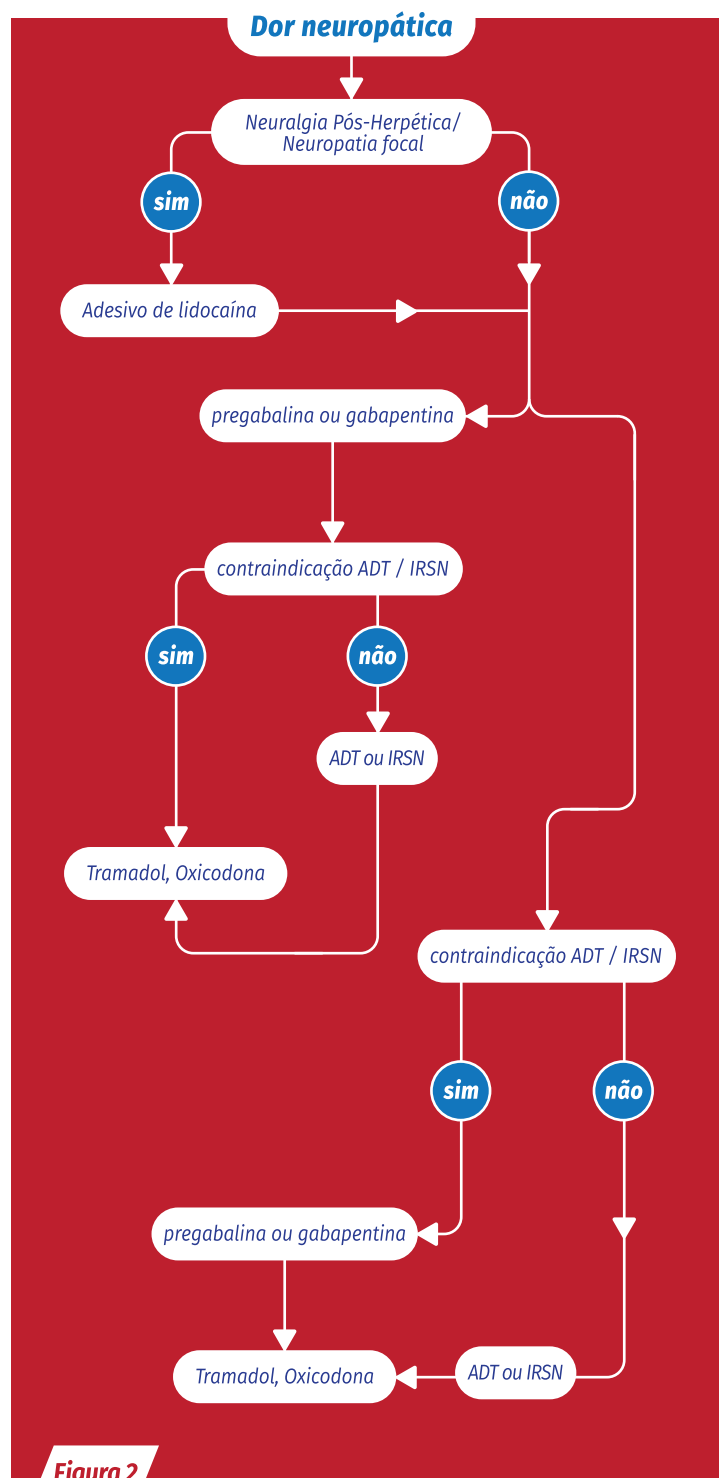
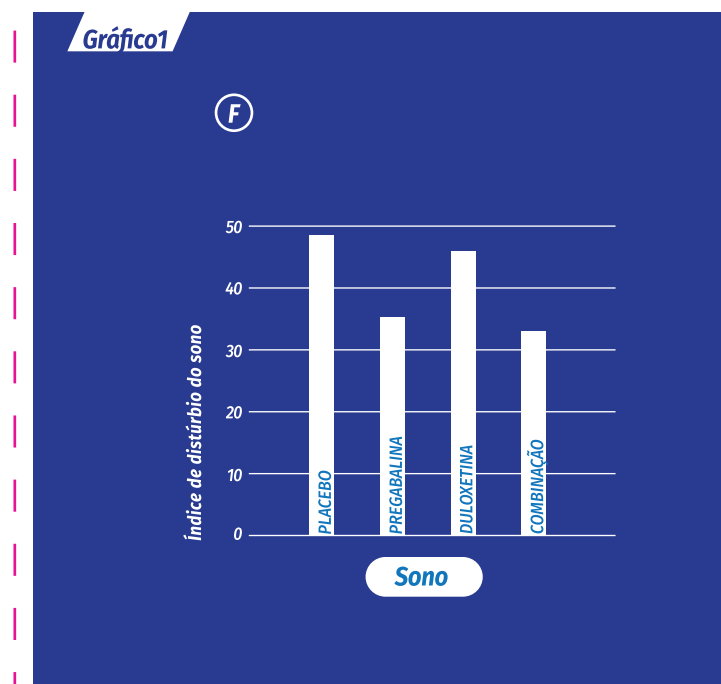


Figura 2

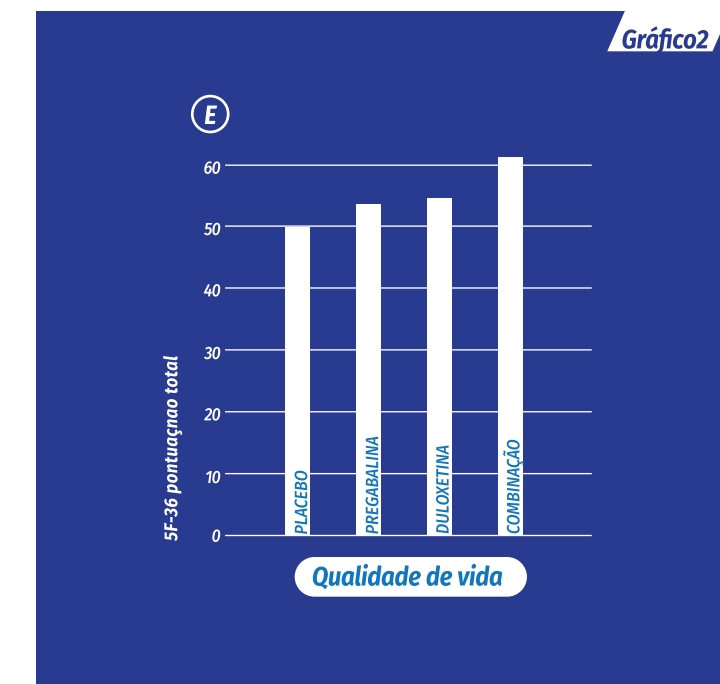
tricíclicos (amitriptilina) e aos anticonvulsivantes (pregabalina e gabapentina), além disso pode melhorar o ânimo e a ansiedade que frequentemente estão acometidos.¹⁴ Já a pregabalina pode auxiliar no distúrbio de sono que é uma das queixas principais da FM, como é demonstrado no gráfico 1.^{7,15}

Gráfico1. A pregabalina isoladamente ou em combinação com a duloxetina proporcionou melhora da qualidade de sono dos doentes com FM em relação à duloxetina isolada e ao placebo (p<0,05).¹⁵



A associação da duloxetina com a pregabalina é interessante porque apresentam metabolizações diferentes e farmacocinética sinérgica.¹ A pregabalina sofre metabolismo desprezível em humanos (< 2%)¹⁶, já o metabolismo da duloxetina ocorre no fígado no citocromo P450 (CYP1A2 e CYP2D6).¹⁷ Estudos demonstram não haver interação medicamentosa importante entre a duloxetina e a pregabalina.^{17,8}

Recente revisão da Cochrane sobre o tratamento farmacológico em FM concluiu que faltam estudos adequados comparando monoterapia com tratamento combinado para recomendação a favor ou contra o tratamento combinado.¹⁹ Ensaio clínico publicado em 2016 na revista Pain concluiu que a combinação da duloxetina



com a pregabalina melhora significativamente a intensidade da dor em comparação à monoterapia com pregabalina e ao placebo (p<0,05), no entanto não mostrou diferença significativa em comparação à monoterapia com duloxetina (p=0,09). Além disso, a combinação de duloxetina com pregabalina demonstrou melhora estatisticamente significativa na qualidade de vida dos doentes em comparação à monoterapia e ao placebo (p<0,05) (Gráfico 2).¹⁵

Gráfico2. A combinação (duloxetina + pregabalina) proporcionou melhora da qualidade de vida dos doentes com FM em relação à duloxetina isolada, à pregabalina isolada e ao placebo (p<0,05). A pregabalina isolada e a duloxetina isolada foram superiores ao placebo (p<0,05).¹⁵

Conclusão

No contexto do tratamento multimodal a associação da duloxetina com a pregabalina é uma opção que deve ser considerada, visto que possuem ações distintas e sinérgicas. Esta combinação proporciona eficácia analgésica aliada à melhor tolerabilidade, já que a associação pode proporcionar menos eventos adversos devido ao uso de doses menores de cada medicação.^{1,16}

Somado a isso, podem auxiliar em outras queixas frequentes dos doentes com dor crônica. A duloxetina pode auxiliar no ânimo e na ansiedade, enquanto a pregabalina pode agir no distúrbio de sono e na ansiedade.^{1,2,15}