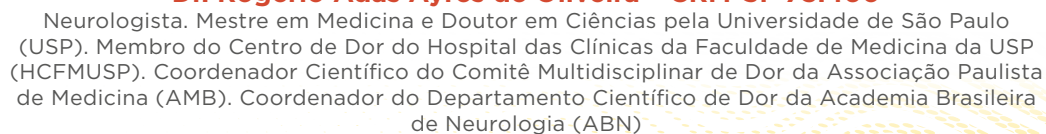


Casos clínicos

Farmacoterapia multimodal em dor crônica - duloxetina e pregabalina: sinergia analgésica?

Dr. Rogerio Adas Ayres de Oliveira • CRM-SP 75.460

Neurologista. Mestre em Medicina e Doutor em Ciências pela Universidade de São Paulo (USP). Membro do Centro de Dor do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (HCFMUSP). Coordenador Científico do Comitê Multidisciplinar de Dor da Associação Paulista de Medicina (AMB). Coordenador do Departamento Científico de Dor da Academia Brasileira de Neurologia (ABN)



Casos clínicos

Farmacoterapia multimodal em dor crônica - duloxetina e pregabalina: sinergia analgésica?

Dr. Rogerio Adas Ayres de Oliveira • CRM-SP 75.460

Introdução

O tratamento da dor crônica constitui um desafio. Apesar dos avanços na farmacoterapia ocorridos nas últimas décadas, a maioria dos pacientes persiste com dores residuais e comprometimento da funcionalidade e da qualidade de vida. Portadores de dores crônicas comumente são tratados reiteradamente com analgésicos, anti-inflamatórios e opioides sem resposta satisfatória, e tais dificuldades advêm da complexidade da experiência dolorosa, intrinsecamente subjetiva e multidimensional; e da presença de comorbidades psiquiátricas e de distúrbios cognitivos/sono, comuns neste grupo de pacientes, demandando um olhar amplo e abordagens terapêuticas abrangentes.

Antidepressivos com ação noradrenérgica, sobretudo os tricíclicos (ADT) e os duais (ISRN),

têm ação analgésica independente de sua ação antidepressiva; são um importante recurso para o tratamento da dor crônica. Os gabapentínicos (gabapentina e pregabalina) são empregados em primeira linha para o tratamento das dores neuropáticas e também têm papel em outras condições dolorosas. A terapia multimodal envolvendo fármacos, medidas de medicina física, reabilitação e abordagens psicocomportamentais são, idealmente, os pilares do tratamento da dor crônica, mas, em geral, não são plenamente acessíveis em nosso meio. Associações de fármacos são comumente empregadas na clínica de dor, embora as evidências que as subsidiem sejam escassas. A partir do caso clínico a seguir, comentamos alguns aspectos da farmacoterapia multimodal na dor crônica e, em particular, a associação entre a duloxetina e a pregabalina.

Caso clínico

• Identificação

Homem, 43 anos, branco, empresário e casado.

• Queixa e duração

Dor lombar há um ano.

• História da moléstia atual

Referiu que há 12 meses vinha apresentando episódios de dor lombar em peso, sem irradiações ou desencadeantes e autolimitados, os quais cediam com analgésicos simples. Há 8 meses, havia apresentado nova crise algica, localizada na região lombar baixa, intensa (escala numérica 0-10 = 8), crise esta que se tornara constante e limitante para as atividades cotidianas e piorava ao se sentar/deambular e melhorava com repouso. Submeteu-se a várias consultas médicas e fora tratado com anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), injeções de corticosteroides, ciclobenzaprina e tramadol, fisioterapia e acupuntura, com resposta analgésica parcial e transitória.

Paciente relatou que passara a notar dormência nos pés nos últimos dois anos, com desconforto e queimor, os quais passaram a incomodá-lo no período noturno. Procurou pelo Cirurgião Vascular, que não identificou problemas circulatórios, mas diagnosticou “princípio de diabetes” e o encaminhou ao Endocrinologista, que endossou o diagnóstico e indicou metformina e dieta. O paciente havia ganhado 12 quilos no período, segundo ele, devido a mudanças no ritmo de trabalho e na alimentação.

Referiu que há quatro meses passara a apresentar dificuldade de iniciar o sono e despertava no meio da madrugada. Relatou desmotivação para as atividades de trabalho e de lazer e isolamento social, sensações de tristeza, lentificação mental, dificuldade de concentração e ansiedade vespertina. Na ocasião, iniciou tratamento com fluoxetina 20 mg e clonazepam 0,5 mg, quando apresentou melhora parcial dos sintomas, embora não tenha sentido melhora significativa da dor.

Antecedentes pessoais

Submetido à cirurgia bariátrica há 7 anos, quando emagrecera 40 kg em dois anos, mas havia recuperado 20 kg nos últimos dois anos. O tratamento evoluiu para fluoxetina 20 mg, clonazepam 0,5 mg, metformina 500 mg, duas vezes ao dia e complexo B.

• Antecedentes familiares

Irmão mais novo também com “problema de coluna”, pai diabético e mãe depressiva.

• Exame físico

Bom estado geral, corado, hidratado; peso = 94 kg e altura = 168 cm (IMC = 33,3 kg/m² > obesidade classe I); pressão arterial (PA) = 14 x 8 mmHg; frequência cardíaca (FC) = 80 bpm; cardiopulmonar e digestório = nada digno de nota; e membros sem edemas ou alterações tróficas.

Força motora, reflexos superficiais e profundos presentes, aquileus hipoativos. Hipoestesia e hipotalgia com distribuição em bota. Hiperpatia e alodinia tátil nos quirodáctilos. Discreta hiperlordose lombar e presença de gatilhos miofasciais nos músculos quadrados lombares bilateralmente.

• Exames complementares

Em relação aos exames complementares, raios-x e ressonância magnética da coluna lombossacral, sem anormalidades significativas. Hemograma normal, glicemia de jejum = 123 mg/dL; hemoglobina glicada = 6,2 mg/dL; dosagem de vitamina B12 = 612 pg/mL (nl); TSH = 2,5 mUI/L; T4livre = 1,0 mUI/L (nL).

• Hipóteses diagnósticas

- Dor lombar crônica de causa indeterminada.
- Polineuropatia diabética dolorosa (NDD).
- Diabetes *mellitus* tipo 2 e obesidade/síndrome metabólica.
- Transtorno depressivo maior.

• Tratamento e evolução

Iniciamos duloxetina 30 mg/dia, por 14 dias, e aumentamos a dosagem para 60 mg, subsequentemente, em substituição à fluoxetina. A

partir do quinto dia, o paciente notou progressiva melhora da intensidade da dor lombar. No sétimo dia de tratamento, foi associada pregabalina 75 mg à noite e reduzido o clonazepam para 0,25 mg, para posterior suspensão. O paciente relatou melhora dos desconfortos nos membros inferiores e melhor qualidade do sono. Passou a despertar mais disposto.

Após 10 dias, a lombalgia se tornou menos incomodativa e intermitente, e houve sensível melhora da insônia e da ansiedade. Em duas a três semanas, paralelamente à melhora da dor, notou melhora dos sintomas depressivos, quando foi suspenso o clonazepam. O paciente iniciou fisioterapia e, posteriormente, condicionamento físico e orientação nutricional para controle do peso.

Dois meses após o início da medicação, foi observada melhora superior a 80% da lombalgia, apresentando recorrências pontuais de dor, as quais cediam com o uso de analgésicos simples e significativa melhora do quadro depressivo. Evoluiu também com sensível melhora das distesias nos pés e melhora da qualidade do sono. Orientamos manter a pregabalina por três meses e duloxetina por um período mínimo de um ano, além de medidas de suporte.

Discussão

• Questões diagnósticas

Comumente, assume-se que a dor lombar crônica reflita anormalidades na coluna vertebral decorrentes de combinação de injúrias e alterações degenerativas (espondilose). Contudo, são frequentes as dúvidas acerca dos mecanismos causadores da dor e, em mais de 80% dos casos, a lombalgia carece de causa estrutural que justifique sua ocorrência^{1,2}. Estudos de imagem da coluna vertebral revelam que a espondilose é altamente prevalente em indivíduos assintomáticos³. A visão de que lombalgia decorre exclusivamente de causas estruturais tem sido desafiada por novos modelos fisiopatológicos, que demonstram a existência de disfunções primárias no processamento da dor no sistema nervoso, especialmente por estudos de imagem funcional do encéfalo⁴.

Além da lombalgia, o paciente em discussão apresentava alterações de sensibilidade e dor de caráter neuropático nos membros inferiores. O diabetes *mellitus* é a principal causa de neuropatia periférica na população geral e comumente

se manifesta por défices na sensibilidade superficial (sobretudo térmica e dolorosa) nas extremidades dos pés e das mãos – distribuição dita em “bota e luva”. São comuns sintomas de dor espontânea, como queimor, choques, ardências, formigamentos incomodativos (disestesias) e dor evocada pelo toque ou temperatura (alodinia). O envolvimento das extremidades, sobretudo os pés, é sintoma que frequentemente inaugura a apresentação da polineuropatia, muitas vezes até precedendo o diagnóstico do diabetes. Neste caso, a dor neuropática, predominante no período noturno, trazia desconforto e piora da qualidade do sono. A neuropatia diabética dolorosa (NDD) está presente em 16 a 50% dos portadores de neuropatia diabética, e 10 a 20% destes demandam tratamento direcionado⁵.

O paciente deste caso apresentava sintomas depressivos que se expressaram conjuntamente às condições dolorosas. Muitos pacientes depressivos apresentam dor crônica e muitos portadores de dor crônica são depressivos, sendo a relação entre ambas as condições complexa e bidirecional⁵. Depressão pode ser diagnosticada conjuntamente à lombalgia crônica, antes ou após a instalação da mesma⁶. Estudo de Polatin *et al.*⁸ revelou manifestações psiquiátricas em 77% dos 200 pacientes com lombalgias crônicas de causa indeterminada.

• Tratamento

Os ISRN (ou antidepressivos duais) demonstram ação analgésica intrínseca não encontrada nos ISRS e são superiores em termos de tolerabilidade e segurança em relação aos clássicos ADTs, agindo em vias monoaminérgicas que compõem os sistemas moduladores descendentes da dor e que também participam da modulação do humor, da cognição e do sono. A duloxetina destaca-se pela consistência da sua ação antiálgica no tratamento da dor lombar associada à depressão, na NDD e em outras condições dolorosas crônicas, com efetividade na terapêutica da depressão e dos transtornos de ansiedade, perfil de segurança favorável e adesão possivelmente superior em relação aos demais ISRN^{9,10}.

Os gabapentinóides (gabapentina e pregabalina) modulam as aferências nociceptivas por meio de inibição pré-sináptica da subunidade $\alpha 2\text{-}\delta$ de canais de cálcio nas vias excitatórias glutamatérgicas no corno posterior da medula espinal (CPME). A pregabalina, além da

indicação em primeira linha para o tratamento das dores neuropáticas, também é indicada para o tratamento da síndrome fibromiálgica e dos transtornos de ansiedade. Por não se ligar às proteínas plasmáticas, não sofrer ou induzir metabolismo hepático, a pregabalina não interfere em fármacos comumente utilizados, como hipoglicemiantes, anti-hipertensivos, anticoagulantes ou mesmo antidepressivos e analgésicos indicados para o tratamento da dor, o que constitui fator de segurança em contexto de pacientes polimedicados¹¹. Quanto às dores neuropáticas propriamente ditas, os gabapentinóides mostram eficácia nas dores espontâneas, mas, sobretudo, naquelas evocadas pelos estímulos tátil ou térmicos (alodinia).

Doentes com dores crônicas comumente padecem de insônia, síndrome das pernas inquietas (SPI), dentre outros distúrbios do sono, e pregabalina pode induzir a sono profundo e reparador, também estando indicada na SPI, esta frequentemente associada a neuropatias periféricas¹². No caso em questão, uma dose exclusivamente noturna foi escolhida para amenizar a sintomatologia dolorosa nos pés no período noturno e, simultaneamente, tratar a insônia associada às condições supracitadas.

Os ISRN e os ADTs exercem ações analgésicas por mecanismos totalmente distintos aos dos gabapentinóides: os primeiros potencializam as vias descendentes inibitórias de dor no sistema nervoso central e os últimos minimizam a hiperatividade das vias nociceptivas ascendentes no sistema nervoso central. Ambos agem, portanto, em eixos distintos de disfunções fisiopatológicas reconhecidamente relevantes na dor crônica, podendo exercer efeitos analgésicos sinérgicos quando empregados em associação.

A associação da duloxetina com a pregabalina foi estudada no *Combo-DN Study*¹³, estudo multicêntrico e controlado que comparou se pacientes (n = 804) com NDD não respondedores às dosagens habituais de duloxetina e pregabalina, em monoterapia em alta dosagem (duloxetina 120 mg ou pregabalina 600 mg), apresentariam resultados superiores aos em combinação (duloxetina 60 mg + pregabalina 300 mg). O desfecho primário não apontou diferença entre os grupos monoterapia ou associação, mas os desfechos secundários favoreceram a terapia combinada com 52,1% de respondedores *versus* 39,3% com a monoterapia em alta dosagem (p = 0,068). A combinação foi considerada efetiva, segura e bem tolerada.

Considerações finais

Dentro da comentada refratariedade terapêutica da dor crônica, a associação de fármacos, sobretudo os ISRN/ADTs com os gabapentinoides, pode ser considerada opção válida e, respeitados os cuidados de titulação de dose cuidadosa (sobretudo em idosos e em portadores de morbidades clínicas), pode ser considerada opção clinicamente segura.

Novos e maiores ensaios clínicos que avaliem as associações de fármacos no tratamento da dor crônica são necessários¹⁴; estes deverão trazer evidências em favor da farmacoterapia multimodal, comumente empregada e empiricamente efetiva no cenário das tão prevalentes condições dolorosas de difícil tratamento.

Referências

1. Jensen MC, Brant-Zawacki MN, Obuchowski N, et al. Magnetic resonance imaging of the lumbar spine in people with back pain. *N Engl J Med*. 1994;331(12):69-73.
2. Chou R, Qaseem A, Snow V, et al. Diagnosis and Treatment of Low Back Pain: A Joint Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society *Ann Intern Med*. 2007;147(7):478-91.
3. Boos N, Semmer N, Elfering A, et al. Natural history of individuals with asymptomatic disc abnormalities in magnetic resonance imaging. *Spine* 2000;25(12):1482-92.
4. Robinson JP, Apkarian AV. Low back pain. In Mayer EA, Bushnell MC, editors. *Functional pain syndromes: presentation and pathophysiology*. Seattle. IASP Press; 2009: 23-53.
5. Tesfaye S, Boulton AJ, Dickenson AH. Mechanisms and management of diabetic painful distal symmetrical polyneuropathy. *Diabetes Care*. 2013;36(9):2456-65
6. Gallagher RM, Verma S. Mood and anxiety disorders in chronic pain. In: Dworkin RH, Brieghtbart W, eds. *Psychosocial and Psychiatric Aspects of Pain: A Handbook for Health Care Providers*. Progress in Pain Research and management. Seattle: IASP Press; 2004.
7. Mayr M, Hogler S, Ghedina W, Berek K. Low back pain and psychiatric disorders. *Lancet*. 2003;361-531.
8. Polatin PB, Kinney RK, Gatchel RJ, et al. Psychiatric illness and chronic low-back-pain. The mind and the spine - which goes first? *Spine (Phila Pa 1976)*. 1993;18(1):66-71.
9. Brecht S, Courtecuisse C, Debieuvre C, et al. Efficacy and safety of duloxetine 60 mg once daily in the treatment of pain in patients with major depressive disorder and at least moderate pain of unknown etiology: a randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2007;68(11):1707-16.
10. Pergolizzi JV Jr, Raffa RB, Taylor R Jr, et al. A review of duloxetine 60 mg once-daily dosing for the management of diabetic peripheral neuropathic pain, fibromyalgia, and chronic musculoskeletal pain due to chronic osteoarthritis pain and low back pain. *Pain Pract*. 2013;13(3):239-52.
11. Vranken JH. Elucidation of pathophysiology and treatment of neuropathic pain. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem*. 2012;12(4):304-14.
12. Salminen AV, Winkelmann J. Restless Legs Syndrome and Other Movement Disorders of Sleep-Treatment Update. *Curr Treat Options Neurol*. 2018;20(12).
13. Tesfaye S, Wilhelm S, Lledo A, et al. Duloxetine and pregabalin: high-dose monotherapy or their combination? The "COMBO-DN study"--a multinational, randomized, double-blind, parallel-group study in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain*. 2013;154(12):2616-25
14. Chaparro LE, Wiffen PJ, Moore RA, Gilron I. Combination pharmacotherapy for the treatment of neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(7):CD008943.

O conteúdo desta obra é de inteira responsabilidade de seu(s) autor(es).
Produzido por Segmento Farma Editores Ltda., sob encomenda de Farmoquímica, em março de 2020.
MATERIAL DE DISTRIBUIÇÃO EXCLUSIVA À CLASSE MÉDICA.

Unitram®

Oxalato de escitalopram



INDICAÇÕES¹

- Transtorno depressivo maior
- Transtorno de ansiedade generalizada

Prefiss®

pregabalina



INDICAÇÕES²

- Dor Neuropática
- Fibromialgia
- Transtorno de ansiedade generalizada

ABRETIA®

Cloridrato de duloxetina



INDICAÇÕES³

- Transtorno depressivo maior
- Dor neuropática

1600007968 - Março/2020

Material destinado exclusivamente à classe médica

SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.

0800 025 0110
sac@fqm.com.br

FQM