



Acesse o arquivo digital.
Use a câmera do
smartphone ou tablet

Pregabalina: **Eficácia e tolerabilidade nos** **pacientes com dor crônica**

Pregabalina:

Eficácia e tolerabilidade nos pacientes com dor crônica

ASPECTOS CLÍNICOS DA DOR NEUROPÁTICA

A dor crônica está entre as principais queixas dos pacientes que procuram atendimento nas unidades de atenção primária, com taxas que variam de 20% a 50% de acordo com a região avaliada.¹ Por representar um grande impacto na qualidade de vida de seus portadores, o foco das recentes pesquisas em dor crônica tem sido a busca de opções terapêuticas mais adequadas para cada tipo de paciente, seja no campo do tratamento farmacológico, da medicina física ou comportamental, da neuromodulação ou até mesmo de procedimentos cirúrgicos.¹ Os melhores resultados, entretanto, geralmente resultam de múltiplas abordagens coordenadas por uma equipe multidisciplinar, responsável por avaliações contínuas e pelo fornecimento de informações quanto ao manejo da dor e estabelecimento de reais expectativas prognósticas.¹

tiplas abordagens coordenadas por uma equipe multidisciplinar, responsável por avaliações contínuas e pelo fornecimento de informações quanto ao manejo da dor e estabelecimento de reais expectativas prognósticas.¹

Dor neuropática ou dor nociceptiva?

No paciente com dor crônica, antes mesmo de se pensar no tipo de tratamento, deve-se atentar para a **etiologia da dor** e identificar a síndrome onde ela esteja inserida. Nesse contexto, podemos classificar a dor em dois tipos quanto à sua origem: a **dor neuropática** e a **dor nociceptiva**, cujas principais diferenças estão descritas na **tabela 1**.¹

Principais diferenças entre dor neuropática e dor nociceptiva

	Dor neuropática	Dor nociceptiva
Etiologia	Provocada por qualquer tipo de alteração patológica que ocorra no sistema nervoso central ou periférico	Provocada por estímulos externos ou internos que causem danos em qualquer tecido
Principais quadros em que pode ser relatada	<ul style="list-style-type: none">• Diabetes mellitus• Neuralgia pós-herpética• Acidente vascular cerebral	<ul style="list-style-type: none">• Lesões musculoesqueléticas• Inflamação• Lesões mecânicas ou compressivas

Adaptada de: Rosenqist EWK. Overview of the treatment of chronic non-cancer pain. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-chronic-non-cancer-pain?search=dor%20neuropática§ionRank=1&usage_type=default&anchor=H185828303&source=machine-Learning&selectedTitle=1-150&display_rank=1#H195876576. Acesso em: 31 maio 2018.¹

Tabela 1

Nesta monografia, em especial, vamos nos dedicar apenas a discutir os principais aspectos da dor neuropática.

Dor neuropática: o que é e de onde se origina

A dor neuropática central afeta quase 1,5% da população dos Estados Unidos e desenvolve-se em cerca de 8% dos pacientes com acidente vascular cerebral, 25% dos pacientes com esclerose múltipla e 40% a 50% dos pacientes com lesão medular, além de poder ser secundária a tumores cerebrais e medulares.^{1,2} Portanto, a dor de origem central afeta um grande número de pacientes em todo o mundo, muitas vezes com um impacto substancial na qualidade de vida, humor, sono, cognição e relações sociais.²

Como o próprio nome sugere, a dor neuropática central decorre de qualquer alteração patológica no sistema nervoso central (SNC) ou periférico, seja ela provocada por uma compressão mecânica que afete a função de um nervo ou pelo uso de certos medicamentos que causem dor como evento adverso.¹ Nesses casos, aliviar a compressão ou interromper o uso do medicamento muitas vezes pode ser o bastante para resolver o sintoma; por outro lado, quando apenas isso não for suficiente ou a etiologia do problema for mais complexa, a escolha terapêutica deverá ser guiada pela fisiopatologia da síndrome dolorosa e pela presença de outros sintomas e comorbidades.^{1,3}

As características da dor neuropática central são variáveis, sendo frequentemente relatadas uma dor em queimação ou pressão, uma sensação de pontadas

ou pancadas ou mesmo uma dor provocada por toques leves na pele (alodinia).²

Uma palavra sobre terapias não farmacológicas

Como a dor crônica é um somatório de distúrbios físicos e psicológicos, muitas vezes o sucesso de seu tratamento requer uma abordagem mais ampla. De fato, há evidências de que terapias combinadas são mais eficazes em longo prazo do que abordagens farmacológicas ou não farmacológicas isoladas, especialmente em pacientes com dor lombar crônica ou fibromialgia.¹ As terapias não farmacológicas englobam uma ampla gama de procedimentos, sumarizados na **tabela 2**.

Principais terapias não farmacológicas para a dor crônica

Intervenções físicas	Intervenções psicoeducacionais
Fisioterapia Acupuntura Quiropraxia Massagens Relaxamentos Terapia ocupacional Exercícios aeróbicos Estimulação ultrassônica Estimulação elétrica transcutânea (TENS) Aplicações térmicas (calor/frio) Toxina botulínica	Terapia cognitivo-comportamental Terapia familiar Psicoterapia Educação do paciente

Adaptada de: Moore RA, et al. Cochrane Database Syst Rev. 2009;(3):CD007076.⁴

Tabela 2

O manejo mais adequado da dor neuropática

Apesar do grande número de opções de terapias não farmacológicas, o tratamento medicamentoso

ainda é a opção terapêutica mais utilizada para o controle da dor crônica persistente, havendo diversas classes de agentes apropriados para cada situação em especial.¹ **(Tabela 3)**

Principais classes de medicamentos indicados para o tratamento da dor crônica

- Analgésicos não opioides
- Analgésicos opioides
- Agonistas alfa-2 adrenérgicos
- Antidepressivos
- Drogas antiepilépticas
- Relaxantes musculares
- Antagonistas dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA)
- Analgésicos tópicos

Adaptada de: Rosenqist EWK. Overview of the treatment of chronic non-cancer pain. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-chronic-non-cancer-pain?search=dor%20neuropática§ionRank=1&usage_type=default&anchor=H185828303&source=machineLearning&selectedTitle=1-150&display_rank=1#H195876576. Acesso em: 31 maio 2018.¹

Tabela 3

Analgésicos opioides e não opioides: quando usar?

Entre os analgésicos incluem-se os anti-inflamatórios não hormonais não seletivos (AINHs) e os inibidores seletivos da cicloxigenase 2 (ICOX-2), assim como os analgésicos simples.¹ Os AINHs são primariamente indicados para a dor leve a moderada, embora compostos mais recentes tenham indicação para o alívio da dor mais intensa.¹

Todavia, embora algumas diretrizes recomendem AINHs orais como primeira linha em pacientes selecionados, as diretrizes da *American Geriatrics Society* para o manejo da dor persistente em idosos e

do *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) sugerem que os AINHs sistêmicos devam ser evitados sempre que possível, devido ao índice de eventos adversos.¹

Os opioides, de maneira geral, costumam ser considerados como uma segunda linha de tratamento. No entanto, podem ser indicados precocemente em alguns casos, como em pacientes com dor intratável, com exacerbações frequentes e intensas de dor ou com dor neuropática relacionada a neoplasias.¹

Para muitos pacientes, a combinação de agentes com ações complementares em vias metabólicas distintas, como analgésicos simples e opioides, por exemplo, poderia resultar em uma melhor analgesia e menos efeitos adversos, uma vez que permitiria eventualmente o uso de doses menores de cada droga.¹

O paracetamol, por exemplo, é comumente combinado com medicamentos opioides para reduzir a quantidade necessária destes últimos. No entanto, tais combinações podem ser difíceis de titular pela toxicidade de doses mais elevadas de paracetamol.¹

Antidepressivos

Tanto os antidepressivos tricíclicos (ADTs) como os inibidores da recaptação da serotonina e da noradrenalina (IRSN) possuem propriedades analgésicas variáveis que independem de seus efeitos antidepressivos.¹ Um exemplo é a duloxetina, indicada para condições dolorosas específicas, como a fibromialgia e a dor lombar crônica.¹

O uso de anticonvulsivantes

Os anticonvulsivantes – ou antiepiléticos – têm sido usados para o controle da dor desde a década de 1960. Três deles – a pregabalina, a gabapentina e a carbamazepina – estão entre as cinco drogas aprovadas pela *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento da dor neuropática, ao lado da duloxetina e da lidocaína tópica a 5%.¹⁻³

Outros medicamentos antiepiléticos, entre eles o topiramato, a lamotrigina, o levetiracetam e o clonazepam, não têm evidências de eficácia tão robusta quanto a pregabalina e a gabapentina e, em geral, devem ser reservados para o tratamento de segunda linha em pacientes que não respondam ou não tolerem o tratamento de primeira linha. Uma exceção é o uso da carbamazepina ou da oxcarbazepina, ambos indicados em primeira linha para o tratamento específico da neuralgia do trigêmeo.^{1,4}

Segundo as diretrizes da NICE, publicadas em 2013,⁵ para toda dor neuropática (exceto a neuralgia do trigêmeo), deve-se optar inicialmente pela pregabalina, gabapentina, duloxetina ou amitriptilina. Caso o tratamento escolhido não tenha sido eficaz ou bem tolerado, deve ser tentada uma das três drogas restantes e assim sucessivamente. O tramadol, especificamente, somente deve ser prescrito na necessidade de terapia de resgate.⁵

Todavia, não existe um consenso único quanto à recomendação de determinada classe de medicamentos para o tratamento da dor neuropática.¹ Por outro lado, tem-se como consenso geral que os li-

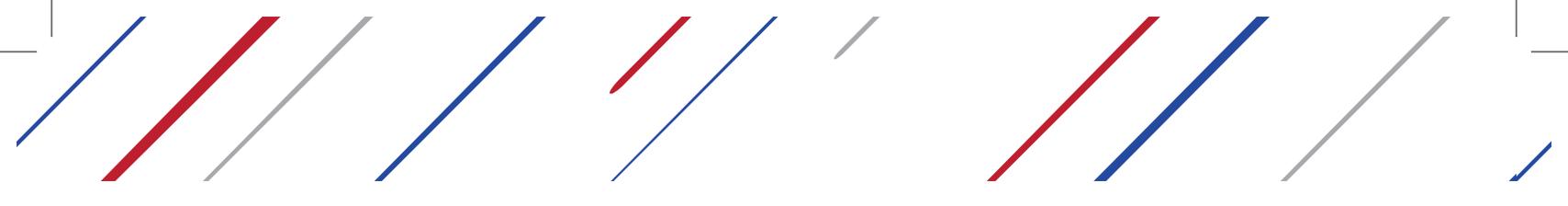
gantes alfa 2-delta do canal de cálcio (gabapentina ou pregabalina) e os ADTs (nortriptilina, desipramina, amitriptilina) devem ser considerados como medicamentos de primeira linha e que os IRSN podem ser utilizados não somente em primeira mas também em segunda linha nos pacientes com dor neuropática.¹

A pregabalina

A pregabalina encontra-se aprovada pela FDA desde 2004 para o tratamento da neuropatia periférica diabética e da neuralgia pós-herpética; em 2005, obteve aprovação também como terapia adjuvante em adultos com crises epilépticas parciais e, mais recentemente, foi aprovada para o tratamento da fibromialgia.² Na Europa, a *European Medicines Agency* (EMA) aprovou a pregabalina para o tratamento da dor neuropática central e periférica em adultos, como terapia adjuvante em adultos com crises parciais e para o tratamento do transtorno de ansiedade generalizada, também em adultos.²

Mecanismo de ação e farmacodinâmica da pregabalina

A pregabalina é um análogo lipofílico do ácido gama-aminobutírico (GABA), com maior capacidade de difusão através da barreira hematoencefálica. No SNC, a pregabalina liga-se a uma subunidade alfa 2-delta dos canais de cálcio voltagem-dependentes e inibe a liberação de neurotransmissores pró-nociceptivos dependentes de cálcio na medula espinhal (glutamato, substância P, peptídeo relacionado ao gene da calcitonina).^{1,2} A diminuição da liberação



desses neurotransmissores nas sinapses do cérebro e medula espinhal provavelmente atenua a hiperexcitabilidade neuronal e a sincronização anormal, podendo assim explicar suas atividades anticonvulsivante, analgésica e ansiolítica.² A pregabalina não parece atuar no sistema GABAérgico.²

Farmacocinética da pregabalina

Biodisponibilidade: a pregabalina tem uma farmacocinética linear, com uma relação dose-resposta previsível. Sua biodisponibilidade oral é de 90% e independente da dose, sendo rapidamente absorvida em jejum ($T_{\max} = 1$ hora); entretanto, o tempo de absorção é reduzido em 35% após o consumo de alimentos, embora isso não altere a área sob a curva e não tenha qualquer efeito clinicamente significativo. A concentração plasmática estável da pregabalina é atingida após 24 a 48 horas.²

Ligação proteica: a pregabalina não se liga às proteínas plasmáticas e, portanto, penetra prontamente a barreira hematoencefálica.²

Metabolismo: como não ocorre metabolização hepática, não há interação com o sistema do citocromo P450 ou outras enzimas.²

Interações medicamentosas: por não se ligar às proteínas plasmáticas ou ser metabolizada no fígado, a pregabalina não apresenta interações com outros anticonvulsivantes, certos antidiabéticos e contraceptivos orais. Entretanto, efeitos adversos aditivos sobre as funções cognitivas e motoras foram observados após a administração concomitante

à oxicodeona, ao lorazepam e ao etanol; o uso conjunto com antidiabéticos da classe das tiazolidinedionas pode levar a um efeito aditivo sobre o edema e o ganho de peso.²

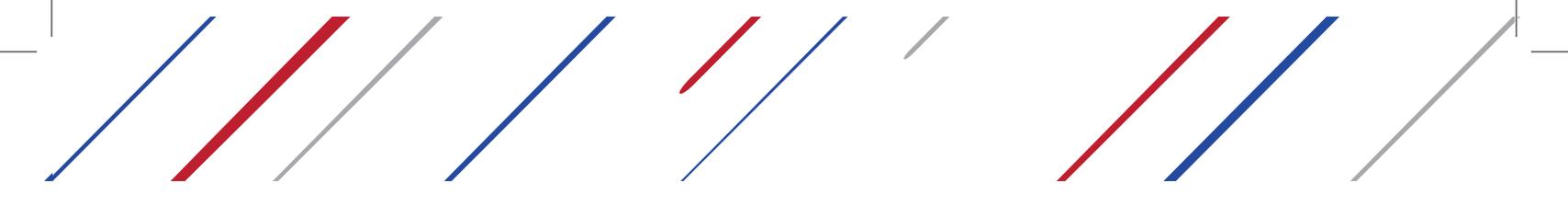
Excreção: mais de 98% são excretados na urina na forma inalterada, de forma dependente do *clearance* de creatinina; portanto, é necessária uma redução da dose em pacientes com insuficiência renal (*clearance* de creatinina ≥ 60 mL/min).²

Avaliação clínica da pregabalina

Clinicamente, a pregabalina é bem tolerada e eficaz no alívio dos sintomas dolorosos nos quadros de polineuropatia simétrica distal, com um extenso programa de estudos clínicos mostrando resultados positivos no tratamento da neuralgia pós-herpética e da neuropatia periférica diabética, inclusive com risco mínimo de impacto no controle do diabetes.⁶

A pregabalina está entre os agentes recomendados pela Academia Americana de Neurologia como tratamento do Grupo 1 para a neuralgia pós-herpética, sendo recomendada como primeira linha pela Federação Europeia de Sociedades de Neurologia nos casos de polineuropatias dolorosas.⁶ Diretrizes recentes colocam a pregabalina como um dos tratamentos de primeira escolha para neuropatia diabética dolorosa.⁶

Em relação à gabapentina, a pregabalina pode proporcionar analgesia de forma mais rápida, tanto pelo fato de sua dose eficaz inicial ser mais baixa, como pelo menor tempo necessário de titulação para se chegar à dose final.¹



Os estudos mostram que a eficácia da pregabalina no tratamento da dor de origem central é comparável à eficácia na dor neuropática periférica, semelhante inclusive a outras drogas recomendadas para o tratamento da dor central.² A pregabalina também demonstra efeitos positivos em distúrbios do sono e transtornos de ansiedade, ao mesmo tempo que é bem tolerada e pode ser administrada em pacientes utilizando uma série de outros medicamentos, embora possa haver efeitos adversos aditivos relacionados ao SNC.²

De fato, uma revisão sistemática de 19 estudos controlados avaliou a eficácia analgésica e o perfil de tolerabilidade da pregabalina em pacientes com neuralgia pós-herpética, neuropatia diabética, dor neuropática central ou fibromialgia. A conclusão foi a de que doses de 300 mg a 600 mg diárias mostraram eficácia significativamente maior que o placebo em todos os tipos de dor neuropática avaliados, com destaque para os pacientes com neuralgia pós-herpética ou neuropatia diabética dolorosa.⁴

Neuralgia pós-herpética

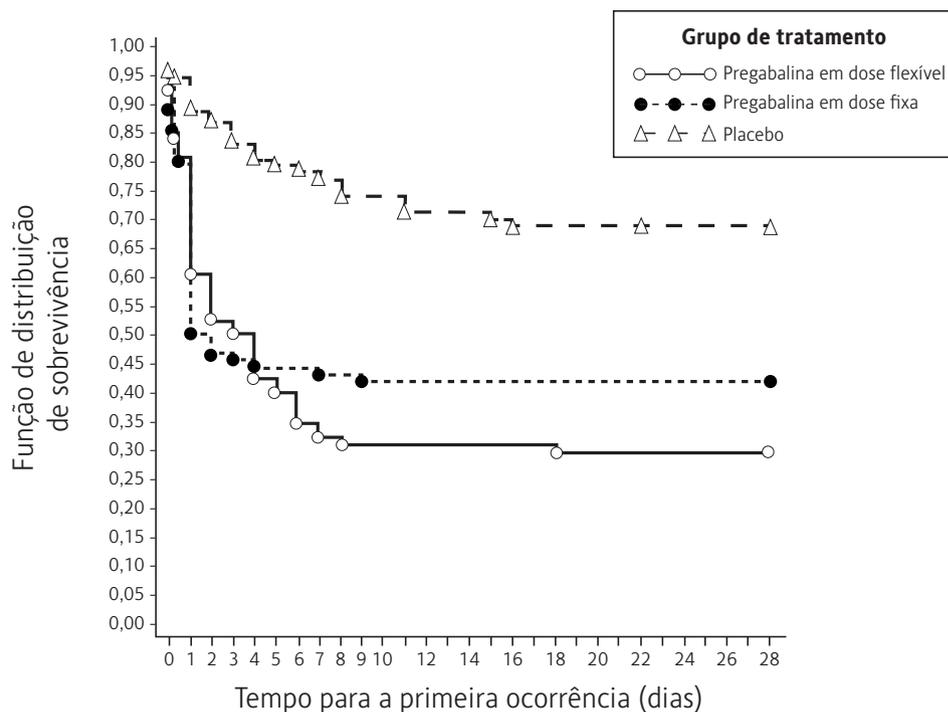
Um estudo publicado por Stacey e cols.⁷ comparou, de forma duplo-cega, três grupos de pacientes com neuralgia pós-herpética (n=269) que receberam um dos seguintes tratamentos: pregabalina em doses tituláveis (150 a 600 mg/dia), pregabalina em doses fixas de 300 mg/dia ou placebo, todos eles por quatro semanas. Para cada paciente com redução de dor clinicamente significativa ($\geq 30\%$) no ponto final, o início do alívio da dor foi definido como o primeiro dia de estudo em que um pacien-

te relatou redução de 1 ponto na dor em relação à linha de base. A mediana de tempo para início do alívio da dor foi de 3,5 dias no grupo com doses tituláveis; 1,5 dia no grupo com doses fixas; e mais de quatro semanas no grupo placebo. Em comparação ao placebo, significativamente mais pacientes em ambos os grupos com pregabalina alcançaram pelo menos 30% e pelo menos 50% de redução da dor ao fim do estudo. Outro ponto avaliado foi a alodinia, presente em quase 95% dos pacientes no início do estudo e altamente relacionada à intensidade da dor. Ao fim do estudo, a pregabalina foi significativamente melhor que o placebo também no alívio da alodinia. O perfil de tolerabilidade, entretanto, foi melhor no grupo placebo e nos pacientes que receberam doses tituláveis de pregabalina. A conclusão foi a de que um regime de doses flexíveis de pregabalina pode melhorar a adesão ao tratamento, facilitou o atingimento de doses finais mais altas (a média neste grupo chegou a 396 mg/dia) e resultou em alívio da dor ligeiramente maior. **(Figura 1)**

Neuropatia diabética dolorosa

A neuropatia periférica diabética ocorre em aproximadamente 20% de todos os diabéticos, embora essa prevalência chegue a 50% nos pacientes com diagnóstico feito há mais de 25 anos.⁶ As características patológicas da neuropatia periférica diabética incluem axonopatia distal, desmielinização primária, disjunção axoglial e degeneração walleriana, com consequente perda da densidade das fibras nervosas.⁶ Os sintomas típicos desse tipo de neuropatia periférica incluem formigamento, dor, dormência ou fraqueza nos pés e nas mãos, queimação

Tempo para o início do alívio da dor



Adaptada de: Stacey BR, et al. J Pain. 2008;9(11):1006-17.⁷

Figura 1

disestésica intensa com piora noturna, alodinia, insônia, ansiedade ou depressão.⁶

Um estudo multicêntrico coordenado pela Universidade de Rochester (EUA) avaliou, de forma duplo-cega, 338 pacientes com história de um a cinco anos de neuropatia diabética e um escore médio de dor semanal ≥ 4 (em uma escala numérica de 11).⁸ Os pacientes foram randomizados para receber 75 mg, 300 mg ou 600 mg diários de pregabalina ou placebo, divididos em três doses.

A dose de 600 mg passou por um período de titulação durante seis dias. Os grupos com 300 mg e

600 mg/dia de pregabalina apresentaram melhora significativamente da dor e da qualidade de vida em relação ao placebo ($p=0,0001$), medida por uma série de escore (escore semanal de dor, escore de interferência no sono, impressão global do paciente, impressão global clínica, questionário de dor McGill e em avaliações do questionário de saúde SF-36).

Melhora da dor e da qualidade do sono foi observada já na primeira semana e mantida ao longo das cinco semanas de tratamento. A porcentagem de respondedores (pelo menos 50% de redução da dor) foi de 46% no grupo com 300 mg/dia e de 48% no grupo com 600 mg/dia, contra apenas 18% no

grupo placebo. A pregabalina foi bem tolerada, com uma baixa taxa de descontinuação do tratamento, sendo tontura e sonolência os eventos adversos mais comuns.

Arezzo e cols.⁶ realizaram um interessante estudo duplo-cego com 167 pacientes portadores de neuropatia diabética dolorosa em média há cinco anos, avaliando os efeitos subjetivos e objetivos da pregabalina no controle da dor. O primeiro grupo de pacientes (n=82) recebeu 300 mg de pregabalina, duas vezes ao dia, durante 12 semanas, após uma semana de titulação progressiva das doses; o segundo grupo (n=85) recebeu placebo pelo mesmo período.

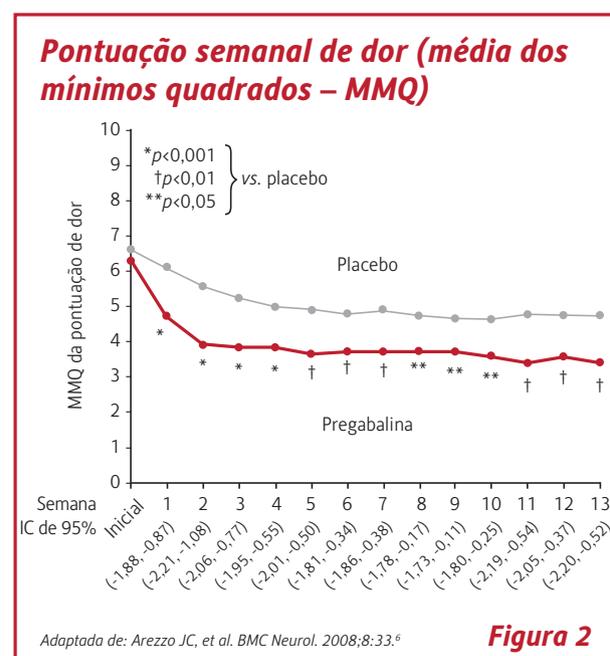
Os pacientes tratados com pregabalina apresentaram reduções significativamente maiores no escore subjetivo da dor em relação ao grupo placebo (diferença média de 1,28 ponto; $p < 0,001$), já a partir da primeira semana, mantendo-se assim em todas as avaliações até o fim do estudo. Em geral, o número de pacientes respondedores no grupo com pregabalina foi significativamente maior do que no grupo placebo (49% x 23%; $p < 0,001$). **(Figura 2)**

As taxas gerais de abandono de tratamento devido a eventos adversos foram semelhantes entre os grupos, embora com maior proporção de eventos adversos levando à descontinuação no grupo pregabalina.

Não houve alterações clinicamente significantes nos parâmetros laboratoriais em ambos os grupos, inclusive quanto ao controle do diabetes. Esses resultados de eficácia e segurança foram consistentes com outros estudos randomizados que

empregaram doses diárias de 150 mg a 600 mg de pregabalina nessa mesma indicação.

Resultados semelhantes da eficácia da pregabalina em monoterapia para o tratamento da neuropatia diabética dolorosa foram obtidos em pelo menos mais dois importantes estudos realizados por Richter e cols.⁹ e Rosenstock e cols.¹⁰



Dor secundária a lesões diretas no sistema nervoso central

Um estudo duplo-cego publicado por Siddall e cols.¹¹ avaliou pacientes com dor neuropática central secundária a uma lesão medular. Um dos grupos (n=70) recebeu até 300 mg de pregabalina, duas vezes ao dia, por nove semanas (após um período de três semanas de titulação até a dose ideal, a dose média atingida foi de 460 mg/dia), e outros 76 pacientes receberam

placebo. Outras medicações concomitantes para dor puderam ser administradas, incluindo ADTs, opioides, drogas antiepilépticas (exceto gabapentina), relaxantes musculares e benzodiazepínicos.

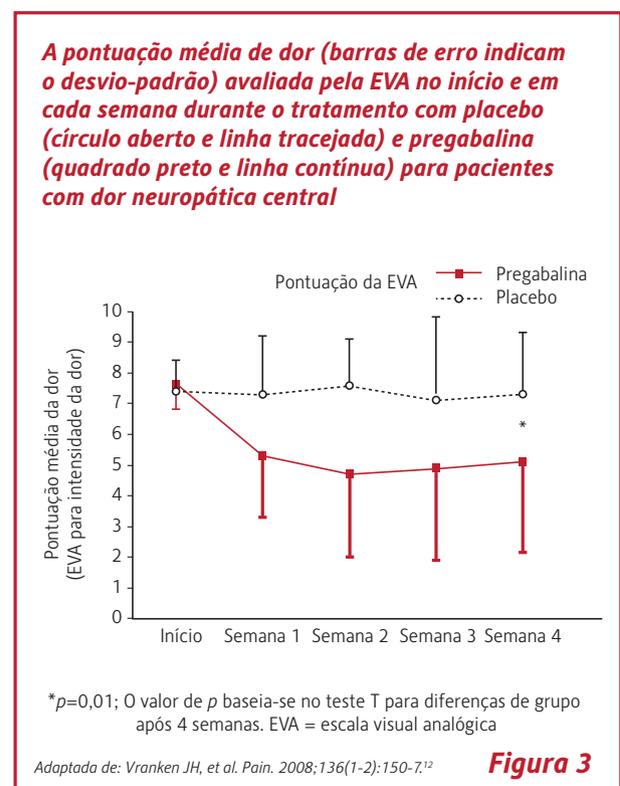
A diferença no escore basal da dor ao fim do estudo foi de 1,53 ponto a favor da pregabalina, semelhante aos valores observados em estudos em dor neuropática periférica. Tal efeito já foi significativamente desde a primeira semana e manteve-se ao longo de todo o estudo. A pregabalina também melhorou a ansiedade e os efeitos da dor sobre o sono.¹¹

O número de pacientes que seriam necessários tratar para se obter pelo menos 50% de alívio da dor (NNT) foi em média de 7,1, maior que o observado na maioria dos estudos em dor neuropática periférica; no entanto, o NNT para 30% de alívio da dor (NNT=3,9) e o escore subjetivo de melhora da dor foram semelhantes aos observados nos estudos em neuralgia pós-herpética e neuropatia diabética dolorosa.¹¹

Vranken e cols.¹² avaliaram 19 pacientes com acidente vascular cerebral e 21 pacientes com lesão medular que apresentavam dor de origem central (sensação de queimação, episódios paroxísticos de dor aguda ou alodinia). Destes, metade foi alocada para receber pregabalina em doses crescentes, iniciando com 150 mg, duas vezes ao dia, até que houvesse uma redução significativa da dor, a dose diária atingisse 600 mg ou os eventos adversos impedissem o aumento da dose.¹²

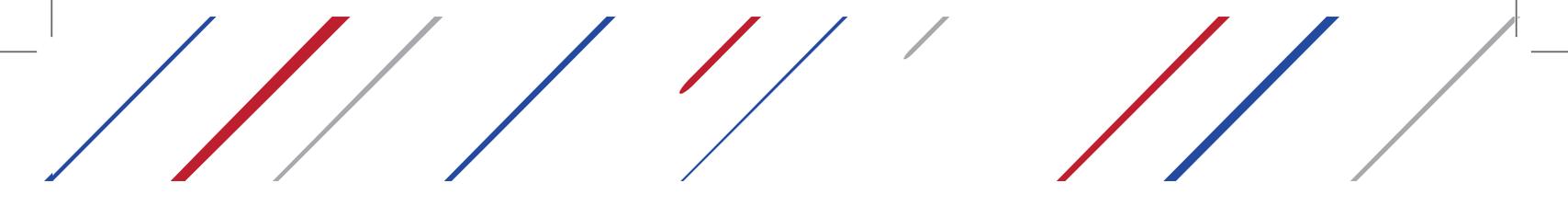
A outra metade recebeu placebo, sendo ambos os grupos tratados por quatro semanas e ainda com a

possibilidade de continuarem recebendo as medicações que já vinham recebendo (opioides, antidepressivos, carbamazepina e baclofeno, à exceção da gabapentina). Em relação ao placebo, os pacientes com pregabalina apresentaram redução adicional de 2,18 pontos no escore de dor, não havendo diferenças entre aqueles com lesão medular ou cerebral. O NNT para se atingir pelo menos 50% ou 30% de alívio da dor com a pregabalina foi baixo, respectivamente de 3,3 e 4,0.¹² (Figura 3)



Pregabalina no tratamento de crises epiléticas parciais

A pregabalina foi um dos mais recentes medicamentos antiepilépticos aprovados para o tratamen-



to das epilepsias parciais refratárias, com o respaldo de pelo menos quatro estudos duplos-cegos controlados por placebo (n=1.396) e quatro estudos abertos de longa duração (n=1.480).¹³ Em três estudos com doses fixas de pregabalina (150 mg a 600 mg/dia), a proporção de pacientes que obteve redução de pelo menos 50% na frequência das crises variou de 14% a 51%, com uma nítida relação dose-resposta. A supressão da atividade convulsiva pôde ser vista já a partir do segundo dia de tratamento, com a presença de eventos adversos geralmente leves ou moderados e possivelmente dose-dependentes. De fato, a tolerabilidade foi consideravelmente melhor nos pacientes cuja dose pôde ser titulada do que naqueles que utilizaram doses fixas elevadas (600 mg/dia), sem titulação.¹³

Em estudos mais longos, com até quatro anos de duração, nenhuma evidência de perda de eficácia foi identificada; durante o último ano de tratamento com pregabalina, 3,7% dos pacientes ainda estavam sem crises.¹³

Pregabalina no tratamento do transtorno de ansiedade generalizada

O transtorno de ansiedade generalizada (TAG) é caracterizado por sentimentos exagerados de preocupação e ansiedade que são persistentes, difíceis de controlar e geralmente causam sofrimento e prejuízo significativo à qualidade de vida do paciente.¹⁴ Os pacientes costumam apresentar sintomas físicos de ansiedade e sintomas psicológicos importantes, como inquietação, dificuldade de concentração, irritabilidade, tensão muscular e distúrbios do sono.¹⁵ Na verdade, os

pacientes com TAG podem ter as mesmas preocupações com a saúde, família, relacionamentos, trabalho e finanças que as pessoas não ansiosas, embora se preocupem de forma mais intensa com questões aparentemente menores.¹⁵

Uma revisão de estudos epidemiológicos na Europa sugere uma prevalência anual de 1,7% a 3,4% e uma prevalência de 4,3% a 5,9% ao longo da vida, sendo provavelmente o transtorno de ansiedade mais comum entre os idosos.¹⁵ Trata-se, portanto, de um distúrbio relativamente comum, na maioria das vezes com início na idade adulta e que, apesar de seu curso crônico, pode ser efetivamente tratado com medicamentos, psicoterapia ou uma combinação das duas modalidades.¹⁴

Dentre os medicamentos atualmente indicados para o tratamento do TAG, a pregabalina mostrou-se eficaz em vários estudos controlados por placebo, apesar de seu mecanismo de ação não ser ainda estabelecido em pacientes com ansiedade.¹⁴ Uma hipótese é de que os efeitos ansiolíticos sejam decorrentes da ligação da pregabalina aos canais de cálcio de neurônios pré-sinápticos superexcitados, reduzindo assim a liberação de neurotransmissores excitatórios, como o glutamato.¹⁵

Os resultados de estudos clínicos e metanálises indicam que a pregabalina é eficaz tanto no tratamento agudo quanto na prevenção de recidivas do TAG, com evidências de que seu efeito tenha um início precoce e que haja uma ampla eficácia na redução da intensidade dos sintomas físicos e psicológicos da ansiedade.¹⁵

A pregabalina mostrou-se eficácia também como um agente potencializador em casos de má resposta ao uso de antidepressivos no TAG.¹⁵ Um ponto importante é que o perfil de tolerabilidade da pregabalina pode ser uma vantagem sobre outros tratamentos farmacológicos em curto prazo para o tratamento de pacientes com TAG.¹⁵

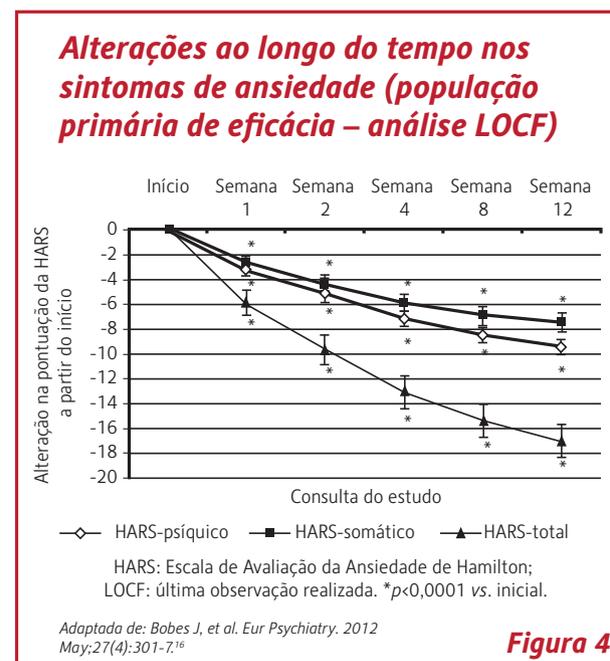
Pregabalina para a descontinuação do uso prolongado de benzodiazepínicos

Há preocupações sobre a eficácia e segurança a longo prazo dos benzodiazepínicos, incluindo o risco de dependência e reações de abstinência quando suspensos. Estima-se que 30% a 40% dos usuários de longo prazo de benzodiazepínicos tenham dificuldades em deixar de tomar a medicação. Vários agentes farmacológicos adjuvantes têm sido utilizados para facilitar a redução dos benzodiazepínicos, incluindo ansiolíticos, antidepressivos e anticonvulsivantes.¹⁶

Em um estudo aberto de 15 usuários de benzodiazepínicos de longo prazo, a pregabalina (225-900 mg/dia), usada como medicação adjuvante para a descontinuação de benzodiazepínicos, obteve uma redução significativa dos sintomas de ansiedade, e todos os pacientes conseguiram descontinuar com sucesso seu tratamento com benzodiazepínicos.¹⁷

Em outro estudo, os pacientes tratados com pregabalina mostraram uma melhoria pronunciada e significativa dos sintomas de ansiedade ao longo do tempo. A alteração média a partir do início do

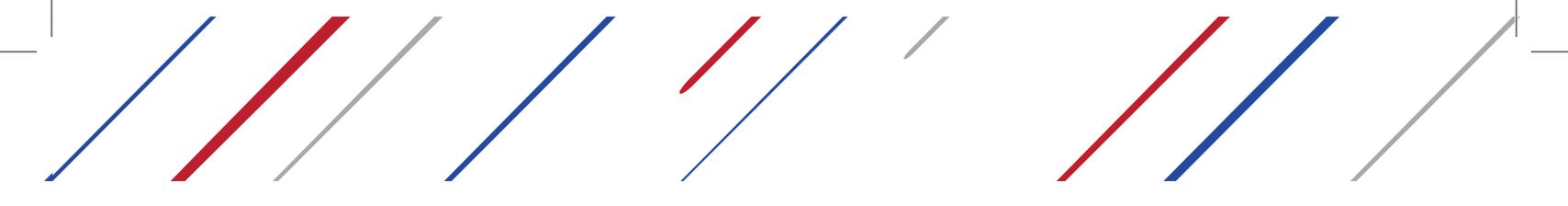
estudo na pontuação total do HARS foi de 17, o que representa uma diminuição de 69% em relação à pontuação inicial ($24,7 \pm 10,2$).¹⁶ (Figura 4)



A pregabalina é um tratamento adjuvante eficaz e bem tolerado para a abstinência dos benzodiazepínicos que melhora a ansiedade e os sintomas de abstinência e reduz o grau de incapacidade de forma relevante.¹⁶

Pregabalina na dor aguda e persistente no pós-operatório

Em uma revisão sistemática, a eficácia analgésica da pregabalina foi avaliada no perioperatório. Análises de subgrupos e metarregressão foram realizadas para avaliar o impacto da dose individual e da frequência da administração de pregabalina sobre a eficácia analgésica. Com a inclusão de 55 estudos,



quando todas as doses e esquemas de administração foram combinados, a pregabalina foi associada a uma redução significativa das pontuações de dor em repouso e durante o movimento e do consumo de opioides em 24 horas em comparação com placebo {diferença média [intervalo de confiança de 95% (IC)] = -0,38 (-0,57, -0,20), -0,47 (-0,76, -0,18) e -8,27 mg equivalentes de morfina (-10,08, -6,47), respectivamente}. Os pacientes que receberam pregabalina tiveram menos náuseas e vômitos no pós-operatório e prurido em comparação com placebo [risco relativo (RR) (IC de 95%) =0,62 (0,48, 0,80) e 0,49 (0,34, 0,70), respectivamente]. Todas as doses de pregabalina testadas (\leq 75, 100-150 e 300 mg) resultaram em redução de opiáceos após 24 horas da cirurgia.¹⁸

Pregabalina no tratamento da fibromialgia

A síndrome da fibromialgia é um distúrbio caracterizado por dor crônica generalizada e pontos de hipersensibilidade no corpo associados a uma série de outros sintomas, incluindo fadiga, sono não reparador, depressão, ansiedade e rigidez.¹⁹

Devido à heterogeneidade dos pacientes com fibromialgia, recomendam-se abordagens individualizadas com base nos sintomas associados. A regra mnemônica FIBRO pode ser usada para lembrar sintomas comumente associados à fibromialgia e individualizar o tratamento: F=fadiga e *fog* (disfunção cognitiva); I=insônia; B=*blues* (depressão e/ou ansiedade); R=rigidez (músculos e/ou articulações); O=ow! (dor e incapacidade para o trabalho).¹⁹

A fibromialgia é um distúrbio comum em todo o mundo, com prevalências relatadas de até 5% da população, embora provavelmente subestimadas por métodos diagnósticos muitas vezes falhos. Esse é um ponto importante, uma vez que suas taxas de morbidade são significativas e geram elevados custos à saúde, não somente devido aos custos diretos, mas também pela incapacidade funcional de seus portadores.¹⁹

Quanto ao seu manejo, as diretrizes baseadas em evidências recomendam uma abordagem multidisciplinar, combinando medidas farmacológicas e não farmacológicas individualizadas de acordo com os sintomas do paciente.¹⁹ Os tratamentos não farmacológicos incluem exercícios aeróbios controlados, exercícios de resistência, terapias educacionais e terapias cognitivo-comportamentais.¹⁹ Três medicamentos encontram-se aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento da síndrome da fibromialgia: duloxetina, milnaciprana e pregabalina. Enquanto todos eles mostram eficácia semelhante na melhora da dor, metanálises de estudos em fibromialgia mostram que a pregabalina é única em sua capacidade de melhorar a qualidade do sono – diminui sua latência e otimiza a fase de ondas lentas –, tornando-se uma escolha particularmente boa para pacientes com fibromialgia e distúrbios do sono.¹⁹

A pregabalina foi o primeiro medicamento aprovado para o manejo da fibromialgia e, por ser um anticonvulsivante, difere dos agentes antidepressivos até então aprovados para esse fim.¹⁹ Cinco estudos controlados por placebo demonstraram que a pregabalina foi capaz de reduzir a dor, melhorar

o padrão do sono e a própria qualidade de vida dos pacientes com fibromialgia.¹⁹

Embora a dose indicada seja de 300 mg a 450 mg/dia, doses únicas noturnas de 25 mg a 50 mg são inicialmente recomendadas para minimizar eventos adversos como sonolência, tontura, disfunção cognitiva, ganho de peso e edema, sendo estes dois últimos dose-dependentes. Com base na tolerabilidade e na resposta terapêutica, recomenda-se a elevação da dose em incrementos semanais.¹⁹

Recentemente, uma revisão sistemática feita pelo Centro Cochrane²⁰ analisou oito estudos, sendo cinco com o clássico desenho duplo-cego, em que pacientes com dor moderada ou grave devido à fibromialgia receberam placebo ou pregabalina (150, 300, 450 ou 600 mg/dia) e foram clinicamente avaliados após oito a 13 semanas. Aqueles tratados com doses estáveis de 300 mg a 600 mg de pregabalina obtiveram redução importante na intensidade da dor ao longo de 12 a 26 semanas de tratamento, com uma pequena taxa de eventos adversos toleráveis e apenas 10% superior aos grupos com placebo.²⁰

Além do alívio da dor, houve melhora concomitante de outros sintomas, assim como da qualidade de vida dos pacientes. Esses resultados foram similares aos observados com outros medicamentos igualmente eficazes na fibromialgia, como a duloxetina, por exemplo.²⁰

Devido à falta de ligação às proteínas e ao metabolismo hepático negligenciável, a pregabalina pode ser sinergicamente combinada com outros medicamentos aprovados para o tratamento da fibromialgia.¹⁹

Perfis de segurança e tolerabilidade da pregabalina

A pregabalina é geralmente bem tolerada e sem contraindicações, exceto nos casos de hipersensibilidade conhecida à pregabalina ou a seus componentes.² Os eventos adversos mais comumente observados nos estudos em dor neuropática periférica foram tonturas (22% a 38%) e sonolência (11% a 25%), alguns deles sem melhora.² Outros eventos, geralmente leves ou moderados, foram boca seca, astenia, visão turva, ataxia, edema periférico e ganho de peso (não se limitando a pacientes com edema).²

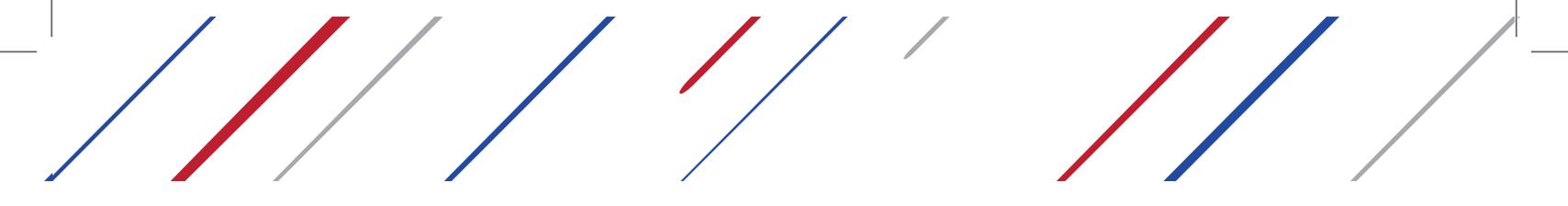
Em estudos de curta duração, o tratamento com pregabalina não foi associado a síndromes de abstinência significativas, embora a interrupção abrupta possa causar insônia, náusea, dor de cabeça ou diarreia. Por esse motivo, recomenda-se diminuir gradativamente o uso durante pelo menos uma semana.²

Existe ainda uma relação não definida da pregabalina com rabdomiólise e elevações da creatina quinase.² Por fim, recomenda-se que a pregabalina seja administrada com cautela em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva classes III e IV, devido a dados limitados nessa população.²

INDICAÇÕES DE PREGABALINA (pacientes adultos)¹⁻⁵

Dor neuropática.¹⁻⁵

Terapia adjunta das crises parciais epiléticas, com ou sem generalização secundária.¹³



Transtorno de ansiedade generalizada (TAG).^{14,15}

Controle da fibromialgia.^{19,20}

POSOLOGIA E MODO DE USAR²¹

Populações especiais de pacientes²¹

Em pacientes com insuficiência renal leve a moderada (*clearance* de creatinina = 30-80 mL/min), a redução da dose deve ser individualizada de acordo com o *clearance* de creatinina. Para pacientes submetidos à hemodiálise, além do ajuste da dose diária com base na função renal, uma dose suplementar deve ser administrada imediatamente após cada período de quatro horas de hemodiálise. Pacientes idosos (acima de 65 anos de idade) podem necessitar de redução da dose de pregabalina devido à possível diminuição da função renal. Estudo com quase 1.000 pacientes idosos não mostrou diferenças quanto ao perfil de segurança em geral, em comparação a pacientes com menos de 65 anos de idade.

EVENTOS ADVERSOS¹⁸

Sedação, sedação grave e tontura e distúrbios visuais em até 24 horas são comuns em pacientes tratados com pregabalina. Sedações em 2 e 24 h foram relatadas com a pregabalina, sendo mais comum a sedação em 2 h. O risco de sedação e sedação grave é alterado de acordo com os esquemas posológicos de pregabalina, assim há um aumento estatisticamente significativo do

risco de sedação com doses únicas e múltiplas de 300 mg de pregabalina e o risco de sedação grave com doses múltiplas de 300 mg. Outros eventos adversos comuns são confusão, falta de concentração, náusea, vômito, boca seca e prurido.¹⁸

INTERAÇÕES COM OUTRAS DROGAS²¹

A pregabalina provavelmente não produzirá, nem estará sujeita a interações farmacocinéticas, uma vez que é predominantemente excretada na urina na forma inalterada, sofre metabolismo desprezível em humanos (<2% de uma dose é recuperada na urina na forma de metabólitos), não inibe o metabolismo de fármacos *in vitro*, nem se liga a proteínas plasmáticas.

Do mesmo modo, em estudos *in vivo*, nenhuma interação farmacocinética clinicamente relevante foi observada entre pregabalina e fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, lamotrigina, gabapentina, lorazepam, oxicodona ou etanol.

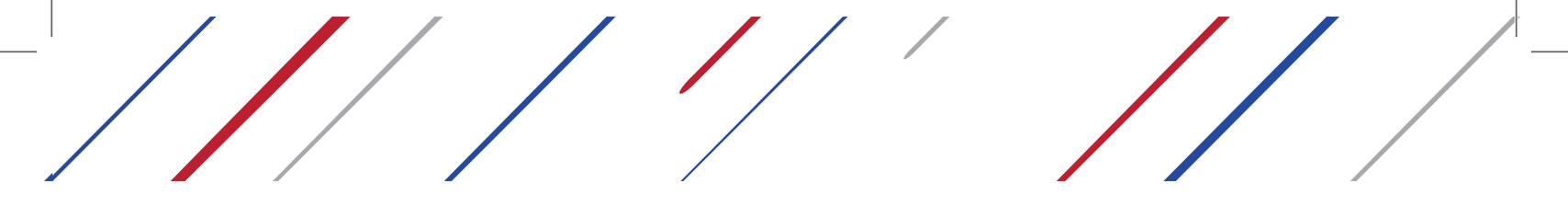
A análise farmacocinética populacional indicou que hipoglicemiantes orais, diuréticos, insulina, fenobarbital, tiagabina e topiramato não tiveram efeito clinicamente significativo sobre o *clearance* da pregabalina.

A coadministração de pregabalina e dos contraceptivos orais noretisterona e/ou etinilestradiol não influenciou a farmacocinética de qualquer um dos agentes no estado de equilíbrio.

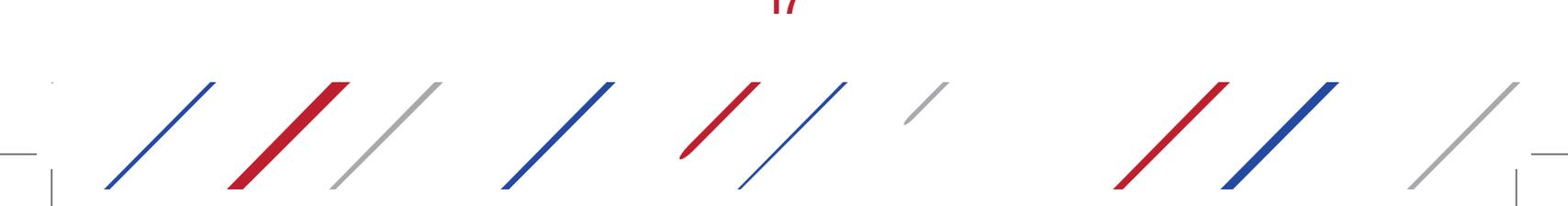
Posologia e modo de usar²¹

		Com base na resposta individual e na tolerabilidade de cada paciente:	
Dor neuropática		<ul style="list-style-type: none"> A dose pode ser aumentada para 150 mg, 2 vezes ao dia, após 3 a 7 dias, e, se necessário, após mais uma semana, até a dose máxima de 300 mg, 2 vezes ao dia 	A dose ideal para a maioria dos pacientes é de 150 mg, 2 vezes ao dia
Epilepsia	DOSE INICIAL: 75 mg, 2 vezes ao dia	<ul style="list-style-type: none"> A dose pode ser aumentada para 150 mg, 2 vezes ao dia, após 1 semana, e, se necessário, após mais uma semana, até a dose máxima de 300 mg, 2 vezes ao dia 	Não é necessário monitorar as concentrações plasmáticas para otimizar a terapia
Transtorno de ansiedade generalizada (TAG)		<ul style="list-style-type: none"> A dose pode ser aumentada para 150 mg, 2 ou 3 vezes ao dia, após 1 semana; se necessário, após mais uma semana, até a dose de 225 mg, 2 ou 3 vezes ao dia; e, ainda se necessário, após mais uma semana, até a dose máxima de 300 mg, 2 ou 3 vezes ao dia 	
Fibromialgia		<ul style="list-style-type: none"> A dose pode ser aumentada para 150 mg, 2 vezes ao dia, após 1 semana; se necessário, após mais uma semana, até a dose de 225 mg, 2 vezes ao dia; e, ainda se necessário, após mais uma semana, até a dose máxima de 300 mg, 2 vezes ao dia 	A dose recomendada para a maioria dos pacientes é de 300 a 450 mg/dia, 2 vezes ao dia

Clearance de creatinina (mL/min)	Dose inicial (mg/dia)	Dose máxima (mg/dia)	Doses diárias
≥60	150	600	2 ou 3 vezes ao dia
≥30 a <60	75	300	2 ou 3 vezes ao dia
≥15 a <30	25-50	150	1 ou 2 vezes ao dia
<15	25	75	1 vez ao dia
Doses complementares após hemodiálise	25	100	Dose única



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS: **1.** Rosenqist EWK. Overview of the treatment of chronic non-cancer pain. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-chronic-non-cancer-pain?search=dor%20neuropática§ionRank=1&usage_type=default&anchor=H185828303&source=machineLearning&selectedTitle=1~150&display_rank=1#H195876576. Acesso em: 31 maio 2018. **2.** Finnerup NB, Jensen TS. Clinical use of pregabalin in the management of central neuropathic pain. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2007;3(6):885-91. **3.** Dobecki DA, Schocket SM, Wallace MS. Update on pharmacotherapy guidelines for the treatment of neuropathic pain. *Curr Pain Headache Rep.* 2006;10(3):185-90. **4.** Moore RA, Straube S, Wiffen PJ, Derry S, McQuay HJ. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(3):CD007076. **5.** NICE clinical guideline 173. Neuropathic pain in adults: pharmacological management in non-specialist settings. Disponível em: <http://guidance.nice.org.uk/CG173>. Acesso em: 31 maio 2018. **6.** Arezzo JC, Rosenstock J, La Moreaux L, Pauer L. Efficacy and safety of pregabalin 600 mg/d for treating painful diabetic peripheral neuropathy: A double-blind placebo-controlled trial. *BMC Neurol.* 2008;8:33. **7.** Stacey BR, Barrett JA, Whalen E, Phillips KF, Rowbotham MC. Pregabalin for postherpetic neuralgia: placebo-controlled trial of fixed and flexible dosing regimens on allodynia and time to onset of pain relief. *J Pain.* 2008;9(11):1006-17. **8.** Lesser H, Sharma U, La Moreaux L, Poole RM. Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology.* 2004;63(11):2104-10. **9.** Richter RW, Portenoy R, Sharma U, Lamoreaux L, Bockbrader H, Knapp LE. Relief of painful diabetic peripheral neuropathy with pregabalin: a randomized, placebo-controlled trial. *J Pain.* 2005;6(4):253-60. **10.** Rosenstock J, Tuchman M, LaMoreaux L, Sharma U. Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Pain.* 2004;110(3):628-38. **11.** Siddall PJ, Cousins MJ, Otte A, Griesing T, Chambers R, Murphy TK. Pregabalin in central neuropathic pain associated with spinal cord injury: a placebo-controlled trial. *Neurology.* 2006;67(10):1792-800. **12.** Vranken JH, Dijkgraaf MG, Kruis MR, van der Vegt MH, Hollmann MW, Heesen M. Pregabalin in patients with central neuropathic pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of a flexible-dose regimen. *Pain.* 2008;136(1-2):150-7. **13.** Ryvlin P, Perucca E, Rheims S. Pregabalin for the management of partial epilepsy. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2008;4(6):1211-24. **14.** Bystritsky A. Pharmacotherapy for generalized anxiety disorder in adults. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/pharmacotherapy-for-generalized-anxiety-disorder-in-adults?search=pregabalin%20anxiety&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1. Acesso em: 31 maio 2018. **15.** Baldwin DS, Ajel K, Masdrakis VG, Nowak M, Rizwan R. Pregabalin for the treatment of generalized anxiety disorder: an update. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2013;9:883-92. **16.** Bobes J, Rubio G, Terán A, Cervera G, López-Gómez V, Vilardaga I, et al. Pregabalin for the discontinuation of long-term benzodiazepines use: an assessment of its effectiveness in daily clinical practice. *Eur Psychiatry.* 2012 May;27(4):301-7. **17.** Oulis P, Konstantakopoulos G, Kouzoupis AV, Masdrakis VG, Karakatsanis NA, Karapoulios E, et al. Pregabalin in the discontinuation of long-term benzodiazepines' use. *Hum Psychopharmacol* 2008;23:337-40. **18.** Mishriky BM, Waldron NH, Habib AS. Impact of pregabalin on acute and persistent postoperative pain: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2015 Jan;114(1):10-31. **19.** Boomershine CS. Pregabalin for the management of fibromyalgia syndrome. *J Pain Res.* 2010;3:81-8. **20.** Derry S, Cording M, Wiffen PJ, Law S, Phillips T, Moore RA. Pregabalin for pain in fibromyalgia in adults. Disponível em: <http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD011790.pub2/full>. Acesso em: 31 maio 2018. **21.** Bula de Prefiss®.



Material elaborado e produzido pela Europa Press Comunicação Brasil Ltda.

© EUROPA PRESS
Produção editorial: Europa Press
10694_FQM_BRA_MAR_v13


europa press®
Jornalista responsável: Pedro S. Eramouspe

COPYRIGHT 2018
Desenho: Sabas R. Hernández
Empresa responsável:
Europa Press Comunicação

PREFISS® É CONTRAINDICADO A PACIENTES COM HIPERSENSIBILIDADE CONHECIDA À PREGABALINA OU A QUALQUER COMPONENTE DA FÓRMULA. A PREGABALINA PARECE TER EFEITO ADITIVO NO PREJUÍZO DA FUNÇÃO COGNITIVA E COORDENAÇÃO MOTORA GROSSEIRA CAUSADO PELA OXICODONA.

Prefiss® (pregabalina). Apresentações: Cápsulas - pregabalina 75 mg - Embalagens contendo 15 e 30 cápsulas e Cápsulas - pregabalina 150 mg - Embalagens contendo 15 e 30 cápsulas. **Indicações:** **Dor Neuropática; Epilepsia; Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG); Fibromialgia.** **Contraindicações:** Prefiss® é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida à pregabalina ou a qualquer componente da fórmula. **Advertências e precauções:** Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância a galactose, deficiência de lactase ou má-absorção de glicose-galactose não devem utilizar pregabalina. Alguns pacientes diabéticos sob tratamento com pregabalina que obtiverem ganho de peso podem necessitar de ajuste da medicação hipoglicêmica. Houve relatos de reações de hipersensibilidade, incluindo casos de angioedema. Pregabalina deve ser descontinuado imediatamente se ocorrerem sintomas de angioedema, tais como edema facial, perioral ou da via aérea superior. O tratamento com pregabalina está associado com tontura e sonolência, que pode aumentar a ocorrência de acidentes (queda) na população idosa. Houve relatos pós-comercialização de perda de consciência, confusão e dano mental. Portanto, pacientes devem ser alertados para ter cautela até que os efeitos potenciais de pregabalina sejam familiares. Visão borrada transitória e outras alterações na acuidade visual foram reportadas por pacientes tratados com pregabalina. A descontinuação da pregabalina pode resultar na resolução ou melhora desses sintomas visuais. Foram observados sintomas de retirada em alguns pacientes após a descontinuação do tratamento prolongado e de curto prazo com pregabalina. Os seguintes eventos foram mencionados: insônia, dor de cabeça, náusea, ansiedade, hiper-hidrose, diarreia, síndrome gripal, nervosismo, depressão, dor, convulsão e tontura. O paciente deve ser informado sobre estes eventos no início do tratamento. As convulsões, incluindo estado epilético e convulsões do tipo grande mal, podem ocorrer durante o uso ou logo após a descontinuação de pregabalina. A pregabalina não é conhecida como sendo ativa em locais de receptores associados com abuso de drogas. Como é o caso com qualquer droga ativa do SNC, deve-se avaliar cuidadosamente o histórico de pacientes quanto ao abuso de drogas e observá-los quanto a sinais de mau uso ou abuso da pregabalina. Foi relatada melhora da função renal após a descontinuação ou redução da dose de pregabalina. Houve relatos pós-comercialização de insuficiência cardíaca congestiva em alguns pacientes recebendo pregabalina. Devido aos dados limitados de pacientes com insuficiência cardíaca congestiva grave, pregabalina deve ser administrado com cautela nesses pacientes. A ideação e o comportamento suicida foram relatados em pacientes tratados com agentes antiepiléticos em diversas indicações. Os pacientes devem ser monitorados para sinais de ideação e comportamento suicida e, o tratamento apropriado deve ser considerado. **Uso durante a Gravidez:** Não há dados adequados sobre o uso de pregabalina em mulheres grávidas. Estudos em animais mostraram toxicidade reprodutiva. O risco potencial a humanos é desconhecido. Portanto, pregabalina não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que o benefício à mãe justifique claramente o risco potencial ao feto. Métodos contraceptivos eficazes devem ser utilizados por mulheres com potencial de engravidar. **Pregabalina é um medicamento classificado na categoria C de risco de gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.** **Uso durante a Lactação:** não é recomendada a amamentação durante o tratamento com pregabalina. **Efeitos sobre a Habilidade de Dirigir e Operar Máquinas:** A pregabalina pode causar tontura e sonolência que, portanto, podem prejudicar a habilidade de dirigir e operar máquinas. Os pacientes devem ser aconselhados a não dirigir, operar máquinas complexas, ou se engajar em outras atividades potencialmente perigosas até que se saiba se este medicamento afeta a sua capacidade de executar tais atividades. **Este medicamento contém LACTOSE.** **Interações medicamentosas:** A pregabalina provavelmente não inibe o metabolismo de fármacos in vitro e nem se liga a proteínas plasmáticas. A pregabalina pode potencializar os efeitos do etanol e lorazepam. A pregabalina parece ter efeito aditivo no prejuízo da função cognitiva e coordenação motora grosseira causado pela oxicodeona. Em experiência pós-comercialização, houve relatos de insuficiência respiratória e coma em pacientes sob tratamento de pregabalina e outros medicamentos depressores do SNC. Eventos relacionados à redução da motilidade do trato gastrointestinal inferior (por ex, obstrução intestinal, íleo paralisado, constipação) quando a pregabalina foi coadministrada com medicamentos que têm o potencial para produzir constipação, tais como analgésicos opioides. Não foram conduzidos estudos de interação farmacodinâmica específica em voluntários idosos. **Reações adversas: As reações adversas mais comuns que resultaram em descontinuação nos grupos de tratamento com pregabalina foram tontura e sonolência, em geral, de intensidade leve a moderada. As reações adversas comuns foram: Aumento de apetite, confusão, desorientação, irritabilidade, humor eufórico, diminuição da libido, insônia, ataxia, coordenação anormal, transtorno do equilíbrio, amnésia, distúrbios de atenção, dificuldades de memória, tremores, disartria, parestesia, sedação, letargia, visão turva, diplopia, vertigem, vômitos, distensão abdominal, constipação, boca seca, flatulência, disfunção erétil, edema periférico, edema, marcha anormal, sensação de embriaguez, sensação anormal, fadiga e aumento de peso. As seguintes reações adversas foram relatadas durante a pós-comercialização: Sistema imune: hipersensibilidade, angioedema, reação alérgica. Sistema nervoso: dor de cabeça, perda de consciência e prejuízo cognitivo. Oftalmológicos: ceratite. Cardíacos: insuficiência cardíaca congestiva. Respiratório, torácico e mediastinal: edema pulmonar. Gastrointestinais: náusea, diarreia e edema da língua. Pele e tecido subcutâneo: inchaço da face, prurido. Renais e urinários: retenção urinária. Sistema reprodutor e mamas: ginecomastia. Distúrbios gerais: mal-estar. Psiquiátricos: Agressividade e ideação suicida. **Uso em Idosos (acima de 65 anos de idade):** Num total de 998 pacientes idosos, não foram observadas diferenças quanto a segurança geral, em comparação aos pacientes com menos de 65 anos de idade. **Posologia:** Uso via oral e deve ser ingerido com ou sem alimentos. A dose é de 150 a 600 mg/dia divididas em duas ou três doses. **Dor Neuropática:** A dose inicial recomendada é de 75 mg duas vezes ao dia (150 mg/dia) para maioria dos pacientes. Com base na resposta individual e na tolerabilidade do paciente, a dose poderá ser aumentada para 150 mg duas vezes ao dia após um intervalo de 3 a 7 dias e, se necessário, até uma dose máxima de 300 mg duas vezes ao dia após mais uma semana. **Epilepsia:** A dose inicial recomendada é de 75 mg duas vezes ao dia (150 mg/dia), com ou sem alimentos. Com base na resposta e tolerabilidade individuais do paciente, a dose poderá ser aumentada para 150 mg duas vezes ao dia após 1 semana. A dose máxima de 300 mg duas vezes ao dia pode ser atingida após mais 1 semana. **Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG):** A dose varia de 150 a 600 mg/dia, divididas em duas ou três doses. A necessidade para o tratamento deve ser reavaliada regularmente. **Fibromialgia:** A dose recomendada é de 300 a 450 mg/dia. A dose deve ser iniciada com 75 mg duas vezes ao dia (150 mg/dia) e pode ser aumentada para 150 mg duas vezes ao dia (300 mg/dia) em uma semana baseado na eficácia e tolerabilidade individuais. **Descontinuação do Tratamento:** Se Prefiss® for descontinuado, recomenda-se que isto seja feito gradualmente durante, no mínimo, 1 semana. **Uso em Pacientes com Insuficiência Renal:** A redução da dosagem em pacientes com a função renal comprometida deve ser individualizada de acordo com o clearance de creatinina. Para pacientes submetidos à hemodiálise, a dose diária deve ser ajustada com base na função renal. Além da dose diária, uma dose suplementar deve ser administrada imediatamente após cada tratamento de 4 horas de hemodiálise. **Uso em Pacientes com Insuficiência Hepática:** Nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes com insuficiência hepática. **Uso em Crianças e Adolescentes (12 a 17 anos de idade):** A segurança e a eficácia em pacientes pediátricos abaixo de 12 anos de idade e adolescentes (12 a 17 anos) para as indicações aprovadas (incluindo epilepsia). **O uso em crianças não é recomendado. Uso em Pacientes Idosos (acima de 65 anos de idade):** Pacientes idosos podem necessitar de redução da dose devido à diminuição da função. **Dose Omitida** Caso o paciente esqueça-se de tomar Prefiss® no horário estabelecido, deve tomá-lo assim que lembrar. Entretanto, se já estiver perto do horário de tomar a próxima dose, deve desconsiderar a dose esquecida e tomar a próxima. **Este medicamento não pode ser partido, aberto ou mastigado.** MS: 1.0390.0188. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.** SAC 08000 25 01 10. Para ver o texto de bula na íntegra, acesse o site www.fqm.com.br.**

Prefiss®

pregabalina

REDUZ A DOR PARA QUE SEU
PACIENTE VIVA **COMO PREFERIR**



INDICAÇÕES:¹

- DOR NEUROPÁTICA
- FIBROMIALGIA
- TAG
- EPILEPSIA



1600006776 - Agosto 2018

Material destinado exclusivamente à classe médica

SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.

FQM FARMA®
CONSCIÊNCIA PELA SAÚDE