

Uso de gabapentina no tratamento da dor neuropática e do topiramato na enxaqueca

The use of gabapentin in the treatment of neuropathic pain and of topiramate in migraine

Eliane Aparecida Campesatto¹; Camila Emily Batista Sales Marques²

¹ Professora Adjunta de Farmacologia. Universidade Federal de Alagoas; Professora de Metodologia Científica – Ibpex.

² Farmacêutica. Universidade Federal de Alagoas; Pós Graduação em Farmacologia Clínica – Ibpex.

RESUMO

A enxaqueca é uma doença de alta prevalência, com importantes repercussões nas atividades diárias dos indivíduos. É causada por vários fatores, de ordem intrínseca ou extrínseca, em razão de o enxaquecoso apresentar limiar mais baixo a certas exposições, o que conduz a uma série de eventos e culmina na dor. Já a dor neuropática é desencadeada por uma alteração localizada em qualquer ponto de uma via nervosa. Uma anormalidade altera os sinais nervosos, que são anormalmente interpretados no cérebro, além de causar dor profunda ou sensação de queimação, entre outras sensações, como hipersensibilidade ao toque. Este artigo tem como objetivo, de acordo com a literatura, descrever os mecanismos de ação, os efeitos colaterais e os impactos gerais no quadro clínico dos pacientes, quando tratados com topiramato e gabapentina em processos dolorosos, como a enxaqueca e a dor neuropática.

Palavras-chave: Gabapentina. Topiramato. Dor neuropática. Enxaqueca. Tratamento. Mecanismos de ação.

ABSTRACT

Migraine is a high-prevalence disease, with important repercussions for the individual's daily activities. It is caused by several factors, intrinsic and extrinsic ones, as the migraine sufferer has lower threshold to certain expositions, leading to a series of events and culminating in pain. Where the neuropathic pain is triggered by an alteration located anywhere in the nerve

pathway. An abnormality alters the nerve signals, which are abnormally interpreted in the brain, besides causing deep pain or a burning sensation, and other sensations like hypersensitivity to touch. This article aims to, according to literature, describe the mechanisms of action, the side effects and the general impact on the clinical picture of the patients, when treated with topiramate and gabapentin painful processes, like migraine and neuropathic pain.

Keywords: Gabapentin. Topiramate. Neurophatic Pain. Migraine. Treatment. Mechanism of action.

INTRODUÇÃO

A capacidade de perceber a dor pode ser um mecanismo de sobrevivência e também causar um sofrimento insuportável, com consequências desastrosas para o paciente. Dor aguda, em sua função biológica, alerta para a presença de uma lesão tecidual real ou potencial. A dor crônica é resultante da persistência de estímulos nociceptivos ou disfunções do sistema nervoso, não é uma versão prolongada de dor aguda (RIBEIRO; SCHMIDT; SCHMIDT, 2002).

A enxaqueca (migrânea) é um distúrbio neurológico crônico caracterizado por episódios de dor de cabeça e outros sintomas associados (KRYMCHANTOWSKI et al., 2004; BIGAL; KRYMCHANTOWSKI; HO, 2009). As tentativas de aliviar o sofrimento causado pela enxaqueca alcançam milênios e abrangem desde tratamentos primitivos, como trepanação do crânio, até o uso de medicamentos cada vez mais específicos que atuam sobre subtipos de receptores envolvidos na fisiopatologia da enxaqueca (BIGAL; KRYMCHANTOWSKI; HO, 2009).

A enxaqueca é a segunda forma mais comum de cefaleia do tipo tensional episódica. Estudos epidemiológicos têm documentado a sua alta ocorrência e elevados impactos socioeconômicos (NAGEL; OBERMANN, 2010). A prevalência da migrânea na população geral situa-se em 12% a 15%, acometendo 18-20% das mulheres, 6% dos homens e até 8% das crianças (KRYMCHANTOWSKI et al., 2004). A maioria dos pacientes com dor de cabeça frequente faz uso excessivo de medicamentos e, quando isso acontece, o diagnóstico é clinicamente importante, porque os pacientes raramente respondem às medicações preventivas (GRAZZI; USAI; BUSSONE, 2007).

Os danos ao sistema nervoso central representam um risco para o desenvolvimento de dor crônica, chamada *dor neuropática*, com grande impacto sobre os pacientes e a sociedade. A dor neuropática não só provoca dor intensa, duradoura e redução da qualidade de vida, mas também resulta em uma capacidade reduzida de trabalho e uma maior necessidade de cuidados com a saúde (JENSEN, 2002). A dor neuropática pode ser causada por uma série de diferentes doenças (por exemplo, *diabetes mellitus*, herpes-zoster, infecção por vírus da imunodeficiência humana – HIV), por intervenções médicas (quimioterapia, cirurgia) ou ferimentos (por exemplo, a avulsão do plexo braquial). Recentemente, foi definida como “a dor que surge como consequência direta de uma lesão ou doença que afeta o sistema somatosensorial” (O’CONNOR; DWORKIN, 2009). Com base nos mecanismos neuronais envolvidos na dor neuropática, qualquer tratamento que reduza a hiperexcitabilidade provavelmente seja de grande valor. Os médicos agora são desafiados por uma série de mecanismos fisiopatológicos potenciais, que podem cada um contribuir para a dor neuropática. Se esses mecanismos podem ser identificados, é provável que um tratamento ideal também possa ser encontrado (JENSEN, 2002).

Considerando que o homem sempre procurou aliviar a dor, conforme sugerem alguns registros históricos, e que alguns psicofármacos da classe dos anticonvulsivantes, como o topiramato e a gabapentina, podem ser utilizados com finalidade analgésica, é de grande importância um estudo que revise a fisiopatologia de processos dolorosos, como a dor neuropática e a enxaqueca, e os mecanismos de ação, os efeitos colaterais dos fármacos citados, tanto na profilaxia como no tratamento desses processos.

DESENVOLVIMENTO

Enxaqueca

A enxaqueca é desencadeada por vários fatores intrínsecos ou extrínsecos, em razão de o indivíduo enxaquecoso apresentar limiar mais baixo a certas exposições, o que conduz a uma série de eventos e culmina na dor. Segundo a classificação da International Headache Society, a enxaqueca está incluída no grupo de cefaleias primárias, sendo

considerada por alguns autores mais incapacitante do que doenças como a hipertensão arterial, a osteoartrite e a diabetes (PAHIM; MENEZES; LIMA, 2006).

A enxaqueca é uma doença crônica, paroxística, de desordem neurovascular, que pode iniciar em qualquer idade. As duas formas principais de enxaqueca são a enxaqueca com aura e a enxaqueca sem aura.

O ataque pode ser precedido por sintomas premonitórios em 30% dos pacientes. A cefaleia pode durar de 4 a 72 horas (BIGAL; KRYMCHANTOWSKI; HO, 2009; VAN DE VEN et al., 2007) e é acompanhada por sintomas autonômicos, como náuseas, vômitos, fotofobia e fonofobia. Em um terço dos pacientes com enxaqueca, a fase de dor de cabeça é precedida ou acompanhada por sintomas transitórios focais da aura neurológica. A patogênese das fases de aura e cefaleia é razoavelmente bem compreendida, mas o mecanismo pelo qual crises de enxaqueca são acionadas é desconhecido (VAN DE VEN et al., 2007).

Tratamentos eficazes na profilaxia da enxaqueca incluem fármacos antiepilépticos, antidepressivos e betabloqueadores. O topiramato tem demonstrado ser útil em outros distúrbios neurológicos (SILBERSTEIN et al., 2004). Esses tratamentos preventivos para os pacientes com episódios graves e frequentes de enxaqueca são amplamente utilizados na prática clínica, geralmente na ausência de evidências de estudos controlados que dariam um suporte a essa prática. O topiramato é aprovado para uso em adultos na prevenção da enxaqueca. Em vários estudos randomizados, duplos-cegos, controlados por placebo e variação de dose envolvendo pacientes adultos com enxaqueca episódica, o tratamento com topiramato resultou em benefícios significativos, em comparação com placebo, com eficácia observada no primeiro mês de tratamento (SILBERSTEIN et al., 2007).

As enxaquecas caracterizam-se, clinicamente, por dor de cabeça moderada ou severa, com localização frontotemporal unilateral ou bilateral, em caráter pulsátil e/ou em pressão, na maioria das vezes associada a náuseas e/ou vômitos e fobias ou intolerância a luzes fortes e/ou a ruídos intensos. Alguns autores apontam a etiologia da enxaqueca como uma resposta do cérebro e de seus vasos sanguíneos a algum tipo de gatilho, muitas vezes externo, sendo a ativação dos nociceptores meníngeos e vasculares

associada a modificações na modulação central da dor, provavelmente responsável pela cefaleia (WANNMACHER; FERREIRA, 2004).

Entendida como um distúrbio primário do cérebro, a enxaqueca possui evidências de que é uma patologia familiar com claras bases genéticas. Teorias estabelecem que a enxaqueca resulte de disfunção do tronco cerebral, envolvida na modulação de aferentes craniovasculares (BIGAL; KRYMCHANTOWSKI; HO, 2009). Entre os principais mecanismos fisiopatológicos relacionados com a enxaqueca estão a depressão alastrante, a ativação do sistema trigeminovascular, a inflamação neurogênica, a vasodilatação induzida por óxido nítrico e serotonina, os distúrbios do metabolismo energético e predisposição genética (FELIPE et al., 2010).

Dor neuropática

Descrita pela primeira vez pela Associação Internacional para o Estudo da Dor, em 1994, como “dor iniciada ou causada por uma lesão primária ou disfunção no sistema nervoso”, a dor neuropática afeta 2% a 3% da população geral, e sua definição continua a ser reavaliada. Transtornos causados pela dor neuropática incluem radiculopatia cervical ou lombar, polineuropatia diabética, neuropatia pós-traumática e neuralgia pós-herpética. Pacientes com dor neuropática possuem prejuízos no humor, na qualidade de vida, nas atividades diárias e ocupacionais (GILRON et al., 2009).

Dor neuropática representa um grupo heterogêneo de doenças com etiologias diferentes, que diferem em relação à localização. Os distúrbios podem existir em qualquer lugar entre o receptor periférico e o cérebro. Exemplos de dor neuropática incluem a dor fantasma devida à ruptura de grandes nervos periféricos, a dor com a avulsão do plexo por causa de lesões em raízes nervosas e a dor que se sucede a acidente vascular cerebral, como consequência do rompimento do trato spino-/trigêmeo talâmico ou nas suas projeções corticais (JENSEN, 2002).

Alguns anticonvulsivantes têm sido utilizados para gestão da dor desde 1960 e, juntamente com os antidepressivos, constituem uma das classes de medicamentos mais importantes para o tratamento da dor (PARK; MOON, 2010). Os antiepilépticos atuam em vários sítios que podem ser relevantes para a dor, mas a precisão do seu mecanismo

analgésico permanece incerta. Os sítios de ação incluem canais iônicos voltagem-dependentes (por exemplo, canais de sódio e cálcio), canais iônicos ligante-dependentes, receptores excitatórios para glutamato e N-metil-D-aspartato e receptores inibitórios para o ácido gama-aminobutírico e glicina (MAIZELIS; MCCARBERG, 2005).

Tem aumentado nos últimos anos o interesse pelos mecanismos e tratamento da dor neuropática crônica, e isso provavelmente resultará em avanços significativos do tratamento no futuro. Com esses avanços, será possível ir além da determinação quanto à eficácia de um tratamento, chegando-se à identificação de tratamentos mais efetivos para os pacientes (DWORKIN et al., 2003).

Existem muitas teorias para tentar explicar os mecanismos responsáveis pelo desenvolvimento da dor neuropática. No entanto, a maioria delas é fundamentada em modelos neuroquímicos excessivamente teóricos e complexos, de pouco entendimento entre os próprios neurologistas. A ênfase excessiva de certos pesquisadores no fenômeno da sensibilização central como causa de dor neuropática é incapaz de responder pela maioria dos casos, já que esta pode frequentemente ser aliviada mediante bloqueios anestésicos do nervo periférico (SCHESTATSKY, 2008).

Um simples ferimento no nervo periférico focal desencadeia uma série de processos periféricos e centrais no sistema nervoso que podem contribuir para dor persistente e sensação anormal. Inflamação, mecanismos reparadores de tecidos neurais em resposta à injúria e a reação dos tecidos adjacentes à lesão podem levar a um estado de hiperexcitabilidade, um fenômeno denominado *sensibilização periférica* (DWORKIN et al., 2003).

Após a lesão do nervo, alguns pacientes desenvolvem alteração na distribuição e conformação de canais que promovem aumento da excitabilidade axonal das fibras finas nociceptivas. Tal excitabilidade é, muitas vezes, gerada longe do foco da lesão inicial, mas capaz de acarretar o surgimento de sintomas de características neuropáticas. Não é por acaso que um dos tratamentos mais eficazes para a dor neuropática é o uso dos anticonvulsivantes que agem sobre os canais de sódio, tais como gabapentina (SCHESTATSKY, 2008).

Gabapentina e topiramato

Mecanismos de ação

Embora tenha uma estrutura semelhante ao GABA, a gabapentina não tem afinidade por receptores GABA, e seu mecanismo de ação parece alheio a qualquer efeito sobre o sistema gabaérgico (HWANG; KIM, 2008; JENSEN, 2002). Vários mecanismos moleculares foram propostos e incluem a capacidade de limitar a deflagração repetitiva e sustentada de potenciais de ação com exposição prolongada. Esse efeito sugere uma ação sobre os canais de sódio sensíveis a voltagem (WHITE, 2004).

A gabapentina liga-se a uma proteína nas membranas corticais com uma sequência de aminoácidos idêntica à subunidade $\alpha_2\delta$ de canal de cálcio do tipo L sensível à voltagem (McNAMARA, 2006). Desse modo, a gabapentina reduz a liberação sináptica de neurotransmissores e diminui o influxo pós-sináptico de Ca^{2+} , resultando na diminuição da excitação (STEFAN; FEUERSTEIN, 2007).

O topiramato possui múltiplos mecanismos de ação (STEFAN; FEUERSTEIN, 2007; WHITE, 2004), que incluem redução das correntes de Na^+ regulados por voltagem, ativação de uma corrente de K^+ hiperpolarizante, aumento das correntes no receptor GABAA pós-sináptico e limitação da ativação do(s) subtipo(s) AMPA-cainato de receptores de glutamato (McNAMARA, 2006). Esses efeitos devem-se provavelmente a um mecanismo de modulação de receptor e fosforilação de canais (MATTOS, 2006).

Esse anticonvulsivante possui estrutura química singular e foi sintetizado a partir de um projeto de pesquisa para descobrir substâncias análogas à frutose 1,6-difosfato inibidoras do processo de gliconeogênese. No final da década de 1990 surgiram os primeiros estudos demonstrando a eficácia e a tolerabilidade do topiramato para o tratamento preventivo da migrânea (KRYMCHANTOWSKI, 2004). O topiramato também é um inibidor fraco da anidrase carbônica (McNAMARA, 2006; WHITE, 2004). A absorção é rápida e ocorre no trato gastrointestinal. Liga-se somente 10% a proteínas plasmáticas e é excretado de forma inalterada na urina (McNAMARA, 2006).

Indicações terapêuticas e efeitos colaterais da gabapentina e topiramato

A dor neuropática costuma responder pobremente aos analgésicos comuns, sendo os fármacos antidepressivos tricíclicos e anticonvulsivantes os principais representantes no tratamento desse tipo de dor, seja de origem central, seja de origem periférica (SCHESTATSKY, 2008). Está claro que os anticonvulsivantes representam uma importante opção no tratamento da dor neuropática (JENSEN, 2002). A gabapentina é normalmente usada como tratamento da dor neuropática (JENSEN, 2002; SCHATZBERG et al., 2009).

Vários trabalhos, incluindo estudos duplos-cegos, atestam a eficácia da gabapentina na melhora da dor associada à do trigêmeo, à neuralgia pós-herpética e à neuralgia diabética (SCHATZBERG et al., 2009). Esse agente anticonvulsivante ganhou uso substancial no tratamento da neuralgia pós-herpética e outras neuropatias dolorosas, sem os efeitos colaterais e o abuso geralmente associado aos opioides (BUCCAFUSCO et al., 2010). Os efeitos colaterais mais comuns são sonolência, tontura, fadiga e aumento de peso (STEFAN; FEUERSTEIN, 2007), e todos são reversíveis com a interrupção do uso de gabapentina (YACUBIAN, 2002).

Crises frequentes de migrânea requerem um tratamento preventivo. O conhecimento progressivo do envolvimento da hiperexcitabilidade cortical e do desequilíbrio entre os sistemas neuronais inibitórios (mediado pelo ácido gama-aminobutírico) e excitatório (mediado pelo glutamato) na fisiopatologia da migrânea levou à identificação de novos fármacos com potencial de eficácia profilática. O topiramato é um desses medicamentos e sua eficácia foi demonstrada em estudos recentes (KRYMCHANTOWSKI, 2004).

Na presença de efeitos adversos, a diminuição da dose de forma mais lenta e gradual pode possibilitar a manutenção da terapêutica. Os efeitos mais comuns incluem sedação, sonolência, anorexia, perda de peso, tontura, ataxia, visão dupla, perestésias e efeitos cognitivos, como dificuldade para evocação de palavras, raciocínio lento, dificuldades de concentração e memória (YACUBIAN, 2002). Pode ainda precipitar cálculos renais, decorrentes da inibição da anidrase carbônica (McNAMARA, 2006).

CONCLUSÃO

Não importa o tipo de dor, seja aguda, seja crônica, senti-la é muito importante para manter a integridade do organismo. A dor provoca emoções e uma série de modificações neurofisiológicas e funcionais. Está claro que a gabapentina é eficaz no tratamento da dor neuropática e que o topiramato é usado na profilaxia e no tratamento de crises de enxaqueca, porém muitas vezes não são totalmente eficazes sem modificações no estilo de vida e comportamental do paciente. O conhecimento apenas dos mecanismos biológicos da dor não é suficiente para a compreensão dos pacientes com dor crônica, sendo necessária uma avaliação dos aspectos sociais e psicológicos envolvidos. É necessário entender o mecanismo de defesa do organismo, essencial para a sobrevivência. A dor é apenas um sinal de que algo deve ser mudado, dentro ou fora do organismo, no seu meio interno ou no ambiente.

REFERÊNCIAS

- BIGAL, M. E., KRYMCHANTOWSKI, A. V., HO, T. Migraine in the triptan era. **Arq. Neuropsiquiatr.**, São Paulo, v. 67, n. 2-B, p. 559-569, 2009.
- BUCCAFUSCO, J. J. et al. Treatments for neuropathic pain differentially affect delayed matching accuracy by macaques: Effects of amitriptyline and gabapentin. **Pain**, v. 148, n. 3, p. 446-453, Mar. 2010.
- DWORKIN, R. H. et al. Advances in Neuropathic Pain: Diagnosis, Mechanisms, and Treatment Recommendations. **Arch Neurol.**, v. 60, n. 11, p. 1524-1534, Nov. 2003.
- FELIPE, M. R. et al. Implicações da alimentação e nutrição e do uso de fitoterápicos na profilaxia e tratamento sintomático da enxaqueca – uma revisão. **Nutrire Rev. Soc. Bras. Alim. Nutr.**= J. Brazilian Soc. Food Nutr., São Paulo, v. 35, n. 2, p. 165-179, ago. 2010.
- GILRON, I. et al. Nortriptyline and gabapentin, alone and in combination for neuropathic pain: a double-blind, randomised controlled crossover trial. **Lancet**, v. 374, p.1252-61, 2009.
- GRAZZI, L.; USAI, S.; BUSSONE, G. Chronic headaches: pharmacological and non-pharmacological treatment. **Neurol Sci**, v. 28, p. S134-137, 2007.
- HWANG, H.; KIM, K. J. New antiepileptic drugs in pediatric epilepsy. **Brain & Development**, v. 30, p. 549-555, 2008.
- JENSEN, T. S. Anticonvulsants in neuropathic pain: rationale and clinical evidence. **European Journal of Pain**, v. 6, suppl. A, p. 61-68, 2002.
- KRYMCHANTOWSKI, A. V. et al. Topiramato no tratamento preventivo da migrânea. **Arq. Neuropsiquiatr.**, São Paulo, v. 62, n. 1, p. 91-95, 2004.
- MAIZELS, M.; MCCARBERG, B. Antidepressants and Antiepileptic Drugs for Chronic Non-Cancer Pain. **American Family Physician**, v. 71, n. 3, p. 483-490, 2005.
- MATTOS, G. R. de. Farmacoterapia das Enxaquecas. In: SILVA, P. da. **Farmacologia**. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. cap. 43.
- McNAMARA, J. O. Farmacoterapia das epilepsias. In: BRUNTON, L. L.; LAZO, J. S.; PARKER, K. L. **Goodman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica**. 11. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil, 2006. cap. 19.

NAGEL, S.; OBERMANN, M. Topiramate in the prevention and treatment of migraine: efficacy, safety and patient preference. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, v. 6, p. 17-28, 2010.

O'CONNOR, A.; DWORKIN, R. H. Treatment of Neuropathic Pain: An Overview of Recent Guidelines. **The American Journal of Medicine**, v. 122, n. 10A, Oct. 2009.

PAHIM, L. S.; MENEZES, A. M. B.; LIMA, R. Prevalência e fatores associados à enxaqueca na população adulta de Pelotas, RS. **Rev Saúde Pública**, v. 40, n. 4, p. 692-8, 2006.

PARK, H. J.; MOON, D. E. Pharmacologic Management of Chronic Pain. **Korean J Pain**, v. 23, n. 2, p. 99-108, 2010.

RIBEIRO, S.; SCHMIDT, A. P.; SCHMIDT, S. R. G. O. Uso de opióides no tratamento da dor crônica não oncológica: o papel da metadona. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 52, n. 5, set./out. 2002.

SCHATZBERG, A. F.; COLE, J. O.; DEBATTISTA, C. Estabilizadores de humor. In: SCHATZBERG, A. F.; COLE, J. O.; DEBATTISTA, C. **Manual de psicofarmacologia clínica**. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2009. cap. 5.

SCHESTATSKY, P. Definição, diagnóstico e tratamento da dor neuropática. **Rev HCPA**, v. 28, n. 3, p. 177-187, 2008.

SILBERSTEIN, S. D. et al. Topiramate in Migraine Prevention. **Arq Neurol.**, v. 61, p. 490-495, 2004.

_____. Efficacy and Safety of Topiramate for the Treatment of Chronic Migraine: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. **American Headache Society**, v. 47, p. 170-180, 2007.

STEFAN, H.; FEUERSTEIN, T. J. Novel anticonvulsivant drugs. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 113, p. 165-183, 2007.

VAN DE VEN, R. C. G. et al. Genetic Models of Migraine. **Arch Neurol.**, v. 64, p. 643-646, 2007.

WHITE, H. S. Drogas antiepilépticas. In: GENNARO, A. R. **Remington: a ciência e a prática da farmácia**. 20. ed. Rio de Janeiro: Nova Guanabara, 2004. cap. 81.

YACUBIAN, E. M. T. Tratamento da epilepsia na infância. **J Pediatr**, v. 78, n. 1, p. S19-S17, 2002.

WANNMACHER, L.; FERREIRA, M. B. C. Enxaqueca: um mal antigo com roupagem nova. **Uso racional de medicamentos: temas selecionados**, v. 1, n. 8, jul. 2004. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicações/HSE_URM_ENX_0704.pdf>. Acesso em: 17 out. 2011.