

A pregabalina se associa à melhora consistente da qualidade do sono na dor neuropática, na fibromialgia e no transtorno de ansiedade generalizada. Revisão dos efeitos da pregabalina nos distúrbios de sono em diferentes condições clínicas

Dr. Antônio Roberto Mozzato Polita

INTRODUÇÃO

A pregabalina é um ligante alfa-2-delta utilizado em diferentes doenças clínicas, como dor neuropática, transtorno de ansiedade generalizada (TAG), fibromialgia, epilepsia, entre outras¹. Os autores realizaram a seguinte revisão com o objetivo de resumir as evidências de melhora do sono com o uso da pregabalina em diferentes doenças clínicas¹.

Nos diversos estudos publicados, o sono foi avaliado por polissonografia (PSG), pelas escalas Daily Sleep Interference Scale (DSIS), Daily Sleep Quality Diary (DSDQ), Medical Outcomes Study-Sleep Scale (MOS-SS), pela Escala de Depressão de Hamilton (HAMD – fator “insônia”) e pela Escala de Ansiedade de Hamilton (HAMD – fator “insônia”)¹.

Dor neuropática

A dor neuropática resulta de lesão primária ou disfunção do sistema nervoso, sendo frequentemente acompanhada de distúrbio do sono, com dificuldades para iniciar ou manter o sono e redução da eficácia do sono^{1,2-6}. Distúrbios do sono são relatados por 57% dos pacientes com neuropatia diabética periférica (NDP) e 40% daqueles com neuralgia pós-herpética (NPH)^{3,5}.

Médico psiquiatra pelo Instituto Philippe Pinel
Coordenador Científico do Instituto Felipe Neri

Recebido: 02 de novembro de 2021

Aceito: 30 de novembro de 2021

Correspondência
equipemedica@mpgrupo.com.br

Este artigo deve ser citado como: Mozzato Polita AR. A pregabalina se associa à melhora consistente da qualidade do sono na dor neuropática, na fibromialgia e no transtorno de ansiedade generalizada. Med Int Méx. 2021; 37 (Supl. 2): S6-S10.

Um estudo utilizando PSG incluiu pacientes com NDP que receberam placebo por 8 dias, seguido de pregabalina 300 mg/dia por 14 dias e pregabalina 600 mg/dia por 14 dias. Em comparação ao placebo, observaram-se um aumento significativo do tempo em sono não REM (+27,5 minutos) e uma redução do tempo em sono REM (-18,5 minutos) com a pregabalina 300 mg/dia. Com a pregabalina 600 mg/dia também houve aumento do sono não REM (+ 56,8 min) e diminuição do sono REM (- 18,1 min), além de ampliação da eficiência do sono (+ 8,1%)⁷.

Outros estudos controlados com placebo, incluindo pacientes com NDP e NPH, demonstraram melhora da pontuação DSIS com pregabalina 300 mg/dia e 600 mg/dia. Os benefícios foram evidentes já após a primeira semana de tratamento¹.

Doses menores (75 e 150 mg/dia) não foram significativamente diferentes do placebo¹. Um estudo com pacientes com NDP e NPH demonstrou melhoras na subescala de distúrbio do sono e no índice global de problemas com o sono pela escala MOS-SS com o uso de pregabalina em doses flexíveis de 150 a 600 mg/dia⁸.

Em estudos com NPH, todas as doses de pregabalina (150, 300 e 600 mg/dia) se associaram à melhora da pontuação DSIS, já com uma semana de tratamento¹.

Aproximadamente 40% dos pacientes com dor neuropática por lesão medular apresentam dificuldades para iniciar ou manter o sono⁴. Em dois estudos controlados com placebo, a pregabalina (doses flexíveis de 150 a 600 mg/dia) melhorou o sono em avaliações pelas escalas DSIS e MOS-SS, com benefícios observados após uma semana de tratamento¹.

Considerando outras etiologias de dor neuropática, a pregabalina se associou à melhora do

sono pela escala DSIS em pacientes com dor neuropática pós-traumática e à melhora pela escala MOS-SS em indivíduos com radiculopatia lombar ou cervical, acidente vascular cerebral (AVC), câncer e neuralgia do trigêmeo¹.

Finalmente, considerando estudos com pacientes com diferentes etiologias de dor neuropática, também se observou melhora do sono em avaliações pelas escalas DSIS e MOS-SS (subescalas de distúrbio do sono e qualidade do sono)¹.

Em um estudo foi avaliado se os efeitos da pregabalina sobre o sono eram diretos ou decorrentes da melhora da dor neuropática, sendo observada uma relação fraca entre a melhora da qualidade do sono e a da dor ($r = 0,36$)⁹. Outro estudo mostrou que as evoluções das pontuações DSIS e MOS-SS total estavam associadas à melhora da dor, porém a evolução da pontuação de distúrbio do sono da escala MOS-SS estava presente mesmo em pacientes que não apresentaram melhora da dor¹⁰. Dessa forma, parece que a melhora do sono associada ao uso da pregabalina ocorre, em parte, por ação direta do fármaco sobre o sono¹.

Fibromialgia

A fibromialgia (FM) é uma doença caracterizada por dor difusa pelo corpo, associada a distúrbios do sono, fadiga, ansiedade/depressão e problemas cognitivos ou de memória¹¹. A alteração do sono é um dos componentes principais para o diagnóstico da FM¹¹.

Os pacientes frequentemente se queixam de dificuldade para iniciar o sono, despertares frequentes e sono não restaurador¹². A PSG na FM mostra atraso no início do sono, aumento do número de despertares e redução da eficiência do sono^{13,14}.

Em um estudo cruzado e controlado com placebo, com monitorização por PSG, a pregabalina

em doses de 150 a 450 mg/dia reduziu o tempo para início do sono e os despertares, aumentando o tempo total e a eficiência do sono, em comparação ao placebo, além de proporcionar melhora subjetiva da qualidade do sono¹⁵.

Uma metanálise demonstrou que a pregabalina melhora as pontuações DSDQ e MOS-SS nas doses de 300, 450 e 600 mg/dia¹⁶. A melhora do sono é observada após uma semana de tratamento e mantida durante todo o tempo de uso do fármaco¹⁶.

Os estudos demonstraram correlação moderada à forte entre redução da dor e melhora do sono com a pregabalina ($r: 0,30$ a $\geq 0,65$)¹. É interessante notar que a melhora mais acentuada da dor se associou à pior pontuação de sono basal nesses pacientes¹.

Uma análise mediada demonstrou que uma porcentagem significativa (de 42% a 60%) da melhora da qualidade do sono relatada pelos pacientes se deve a um efeito direto da pregabalina sobre o sono, sendo o restante resultado indireto pela melhora da dor¹. Também foi feita estimativa para a escala MOS-SS, em que de 66% a 80% da melhora do sono ocorreu por efeito direto da pregabalina¹.

Transtorno de ansiedade generalizada (TAG)

A alteração do sono é um critério diagnóstico para TAG, e a insônia está presente em metade dos pacientes com TAG¹⁷. Nesses indivíduos, a PSG mostra reduções da latência para o sono, da quantidade total de sono e da eficiência do sono^{18,19}.

Diversos estudos clínicos demonstraram a eficácia da pregabalina em pacientes com TAG¹. A pregabalina em doses de 300 a 600 mg/dia se associou à melhora global dos problemas de sono e distúrbios do sono, em comparação ao placebo, pela escala MOS-SS²⁰.

A maioria dos estudos sobre TAG avaliaram o fator “insônia” pelas escalas HAMA ou HAMD. Uma análise integrada de sete estudos demonstrou que a pregabalina, nas doses de 150 mg/dia e 600 mg/dia, associa-se à melhora do fator “insônia” na escala HAMA, em comparação ao placebo²¹. A pregabalina ainda se relaciona à maior porcentagem de pacientes que atingem remissão da insônia (pontuação de insônia na HAMD < 2), em comparação ao placebo¹.

Os efeitos da pregabalina sobre a ansiedade não se associaram à gravidade basal da insônia¹. Dois estudos mostraram que a pregabalina tem efeitos diretos sobre o sono, independentes de sua atividade ansiolítica. Em outro estudo, estimou-se que 53% da melhora do sono ocorreu por efeito direto da pregabalina²². Em uma pesquisa, observou-se melhora significativa do sono (escala MOS-SS), mesmo em pacientes com níveis elevados de ansiedade no desfecho do estudo²³.

Epilepsia-crises parciais

Distúrbios do sono são mais frequentes em pacientes com epilepsia do que na população geral, tendo impacto significativo sobre a qualidade de vida^{1,24}. A PSG mostra diminuição da eficiência do sono e aumento dos despertares^{25,26}.

Em estudos pequenos com PSG, a pregabalina de 150 a 375 mg/dia aumentou o sono REM e diminuiu o estágio 2 do sono, em comparação ao placebo²⁷. Não houve correlação significativa entre a redução das crises e o aumento do sono REM, sugerindo ação direta da pregabalina sobre o sono¹. Em outro estudo com pregabalina 300 mg/dia, houve melhora do número de despertares na PSG²⁸.

Um estudo duplo-cego e controlado mostrou melhora da pontuação DSIS com pregabalina de 150 a 600 mg/dia, em comparação ao pla-

cebo²⁷. Em estudos observacionais abertos, os resultados foram inconsistentes na pontuação MOS-SS¹.

Voluntários sadios

Em um estudo cruzado com pregabalina 450 mg/dia, alprazolam 3 mg/dia e placebo, a pregabalina se associou ao aumento do tempo total de sono, às reduções dos despertares e da latência para início do sono e à ampliação da eficiência do sono, em comparação ao placebo²⁹.

Sonolência diurna

A sonolência diurna é um possível efeito adverso da pregabalina¹. Geralmente ocorre no início do tratamento e é persistente em 42% dos pacientes que apresentam tal efeito. No entanto a sonolência é leve à moderada e tem pouco impacto sobre o funcionamento durante o dia^{30,31}.

CONCLUSÃO

A pregabalina se associa à melhora consistente da qualidade do sono em diferentes condições clínicas, incluindo dor neuropática, fibromialgia e transtorno de ansiedade generalizada¹. A melhora do sono é observada desde o final da primeira semana de tratamento e é mantida ao longo do seguimento dos pacientes¹.

Os efeitos da pregabalina sobre o sono são diretos e indiretos, pela melhora da doença clínica tratada. Os efeitos diretos da pregabalina sobre o sono são conhecidos, embora seus efeitos analgésico, ansiolítico e anticonvulsivante sejam atribuídos à ligação com a subunidade alfa-2-delta dos canais de cálcio voltagem-dependentes, resultando em modulação da liberação de neurotransmissores de neurônios hiperexcitados^{1,32}.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Roth T, Arnold LM, Garcia-Borreguero D, Resnick M, Clair AG. A review of the effects of pregabalin on sleep disturbance across multiple clinical conditions. *Sleep Med Rev*. 2014;18(3):261-71.
2. Vranken JH. Mechanisms and treatment of neuropathic pain. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem*. 2009;9(1):71-8.
3. Galer BS, Ghanas A, Jensen MP. Painful diabetic polyneuropathy: epidemiology, pain description, and quality of life. *Diabetes Res Clin Pract*. 2000;47(2):123-8.
4. Widerstrom-Noga EG, Felipe-Cuervo E, Yezierski RP. Chronic pain after spinal injury: interference with sleep and daily activities. *Arch Phys Med Rehabil*. 2001;82(11):1571-7.
5. Oster G, Harding G, Dukes E, Edelsberg J, Cleary PD. Pain, medication use, and health-related quality of life in older persons with postherpetic neuralgia: results from a population-based survey. *J Pain*. 2005;6(6):356-63.
6. Mundel T, Martin S, LaMoreaux L, Hotary L, Roth T. Polysomnographic evaluation of sleep disturbance in neuropathic pain. *Sleep*. 2003;26(abstract suppl.):A354.
7. Boyle J, Eriksson ME, Gribble L, Gouni R, Johnsen S, Coppini DV, et al. Randomized, placebo-controlled comparison of amitriptyline, duloxetine, and pregabalin in patients with chronic diabetic peripheral neuropathic pain: impact on pain, polysomnographic sleep, daytime functioning, and quality of life. *Diabetes Care*. 2012;35(12):2451-8.
8. Freynhagen R, Strojek K, Griesing T, Whalen E, Balkenohl M. Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomised, doubleblind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible- and fixed-dose regimens. *Pain*. 2005;115(3):254-63.
9. Perez-Lloret S, Rojas GM, Menoni MC, Ruiz G, Velasquez C, Rodriguez H, et al. Pregabalin beneficial effects on sleep quality or health-related quality of life are poorly correlated with reduction on pain intensity after an 8-week treatment course. *Clin Neuropharmacol*. 2012;35(1):21-4.
10. van Seventer R, Serpell M, Bach F, Morlion B, Zlateva G, Bushmakin AG, et al. Relationships between changes in pain severity and other patient-reported outcomes: an analysis in patients with posttraumatic peripheral neuropathic pain. *Health Qual Life Outcomes*. 2011;9:17.
11. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res*. 2010;62(5):600-10.
12. Harding SM. Sleep in fibromyalgia patients: subjective and objective findings. *Am J Med Sci*. 1998;315(6):367-76.
13. Branco J, Atalaia A, Paiva T. Sleep cycles and alpha-delta sleep in fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol*. 1994;21(6):1113-7.

14. Rizzi M, Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Capsoni F, Andreoli A, Pecis M, et al. Cyclic alternating pattern: a new marker of sleep alteration in patients with fibromyalgia? *J Rheumatol*. 2004;31(6):1193-9.
15. Roth T, Lankford A, Bhadra P, Whalen E, Resnick EM. Effect of pregabalin on sleep in patients with fibromyalgia and sleep maintenance disturbance: a randomized, placebo-controlled, 2-way crossover polysomnography study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(4):597-606.
16. Straube S, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Pregabalin in fibromyalgia e metaanalysis of efficacy and safety from company clinical trial reports. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(4):706-15.
17. Papadimitriou GN, Linkowski P. Sleep disturbance in anxiety disorders. *Int Rev Psychiatry*. 2005;17(4):229-36.
18. Monti JM, Monti D. Sleep disturbance in generalized anxiety disorder and its treatment. *Sleep Med Rev*. 2000;4(3):263-76.
19. Fuller KH, Waters WF, Binks PG, Anderson T. Generalized anxiety and sleep architecture: a polysomnographic investigation. *Sleep*. 1997;20(5):370-6.
20. Kasper S, Herman B, Nivoli G, Van Ameringen M, Petralia A, Mandel F, et al. Efficacy of pregabalin and venlafaxine-XR in generalized anxiety disorder: results of a double-blind, placebo-controlled 8-week trial. *Int Clin Psychopharmacol*. 2009;24(2):87-96.
21. Lydiard RB, Rickels K, Herman B, Feltner DE. Comparative efficacy of pregabalin and benzodiazepines in treating the psychic and somatic symptoms of generalized anxiety disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2010;13(2):229-41.
22. Bollu V, Bushmakina A, Cappelleri J, Chen C, Feltner D, Wittchen H. Pregabalin reduces sleep disturbance in patients with generalized anxiety disorder via both direct and indirect mechanisms. *Eur J Psychiatry*. 2010;24:18-27.
23. Rubio G, Bobes J, Cervera G, Teran A, Perez M, Lopez-Gomez V, et al. Effects of pregabalin on subjective sleep disturbance symptoms during withdrawal from long-term benzodiazepine use. *Eur Addict Res*. 2011;17:262-70.
24. de Weerd A, de Haas S, Otte A, Trenite DK, van Erp G, Cohen A, et al. Subjective sleep disturbance in patients with partial epilepsy: a questionnairebased study on prevalence and impact on quality of life. *Epilepsia*. 2004;45(11):1397-404.
25. Touchon J, Baldy-Moulinier M, Billiard M, Besset A, Cadillac J. Sleep organization and epilepsy. *Epilepsy Res*. 1991;2:73-81.
26. Bazil CW. Epilepsy and sleep disturbance. *Epilepsy Behav*. 2003;4(Suppl. 2):S39-45.
27. Romigi A, Izzi F, Marciani MG, Torelli F, Zannino S, Pisani LR, et al. Pregabalin as add-on therapy induces REM sleep enhancement in partial epilepsy: a polysomnographic study. *Eur J Neurol*. 2009;16(1):70-5.
28. de Haas S, Otte A, de Weerd A, van Erp G, Cohen A, van Gerven J. Exploratory polysomnographic evaluation of pregabalin on sleep disturbance in patients with epilepsy. *J Clin Sleep Med*. 2007;3(5):473-8.
29. Hindmarch I, Dawson J, Stanley N. A double-blind study in healthy volunteers to assess the effects on sleep of pregabalin compared with alprazolam and placebo. *Sleep*. 2005;28(2):187-93.
30. LyricaR. [Bula norte-americana]. New York (NY): Pfizer Inc.; 2020. Disponível em: <http://labeling.pfizer.com/showlabeling.aspx?id=561>. Acesso em: junho de 2021.
31. Pauer L, Atkinson G, Murphy TK, Petersel D, Zeiher B. Long-term maintenance of response across multiple fibromyalgia symptom domains in a randomized withdrawal study of pregabalin. *Clin J Pain*. 2012 Sep;28(7):609-14.
32. Dooley DJ, Taylor CP, Donevan S, Feltner D. Ca2t channel alpha2delta ligands: novel modulators of neurotransmission. *Trends Pharmacol Sci*. 2007;28(2):75-82.