



ARTIGO ORIGINAL

**USO DE GABAPENTINA PARA O TRATAMENTO DA DOR NEUROPÁTICA:
REVISÃO DA LITERATURA****USE OF GABAPENTIN FOR TREATMENT OF NEUROPATHIC PAIN: REVIEW**

Alexandre Carlos Buffon¹
Roberto Henrique Benedetti²
Luiza Daux Buffon³
Joana Zulian Fiorentin⁴
Luiza Rodolfo de Liz⁵

RESUMO

Justificativa e objetivo: Dor neuropática é uma síndrome complexa que afeta o sistema somatossensorial. Classificada como crônica e de difícil tratamento, apresenta importante impacto familiar, laboral e social. O objetivo deste estudo foi pesquisar a efetividade da gabapentina no controle da dor neuropática por meio de uma revisão da literatura. **Conteúdo:** Artigos revisados demonstraram que a gabapentina, isoladamente ou associada a outros fármacos, é efetiva no tratamento da dor neuropática nas seguintes situações: dor neuropática localizada, pós-herpética, associada à SIDA, pós-tumoral, dor ciática crônica, neuralgia do trigêmeo, doença de Fabry, hiperalgesia por capsaisina, dor neuropática radicular (tratamento tópico) e lesão medular aguda, com exceção de três artigos que abordaram o uso da gabapentina para dor lombar baixa, dor neuropática em paciente com SIDA e dor pós-herpética. Na Europa estima-se que 20% da população possui dor crônica, sendo que 6 a 8% apresentam dor neuropática. O tratamento objetiva aumentar o limiar da nocicepção melhorando a qualidade de vida. A efetividade da gabapentina está relacionada à indicação e ao uso clínico adequados, demonstrando benefício no tratamento dos quadros agudos de dor neuropática, tanto com altas doses, como em administrações repetidas. Associada a outros fármacos e a medidas gerais cognitivas, comportamentais e físicas, parece ser mais efetiva. **Conclusões:** A dor neuropática é responsável por um grande número de consultas e afastamentos do trabalho. A revisão demonstrou que a gabapentina é uma opção para o tratamento da dor neuropática, apresentando poucos efeitos indesejáveis.

Descritores: Gabapentine for neuropathic pain; neuropathic pain; gabapentine; post herpetic pain.

¹ Médico Anestesiista dos Serviços Integrados de Anestesiologia – SIANEST, Florianópolis, Santa Catarina, Brasil, Orientador Mestre do Programa de Residência Médica em Anestesiologia do Hospital Florianópolis e do Centro de Pesquisas Oncológicas – CEPON, CET 9220 MEC/SBA, E-mail: alexandrebuffon@gmail.com

² Médico Anestesiista dos Serviços Integrados de Anestesiologia – SIANEST, Florianópolis, Santa Catarina, Brasil, Orientador Mestre do Programa de Residência Médica em Anestesiologia do Hospital Florianópolis e do Centro de Pesquisas Oncológicas – CEPON, CET 9220 MEC/SBA, E-mail: rhbene@hotmail.com

³ Aluna de Graduação da Universidade do Sul de Santa Catarina – UNISUL, Campus Pedra Branca, Florianópolis, Santa Catarina, Brasil. E-mail: luizadauxbuffon@gmail.com

⁴ Médica Anestesiista dos Serviços Integrados de Anestesiologia – SIANEST, Florianópolis, Santa Catarina, Brasil, Orientador Mestre do Programa de Residência Médica em Anestesiologia do Hospital Florianópolis e do Centro de Pesquisas Oncológicas – CEPON, CET 9220 MEC/SBA, E-mail: joanaflorentin@hotmail.com

⁵ Médica residente de anestesiologia do Hospital Florianópolis e do Centro de Pesquisas Oncológicas – CEPON, CET 9220 MEC/SBA, E-mail: luizaliz@hotmail.com



ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Neuropathic pain is a complex syndrome that affects the somatosensory system. Classified as chronic and difficult to treat, it presents important family, work and social impact. The objective of this study was to investigate the effectiveness of gabapentin in the control of neuropathic pain through a review of literature. **Content:** Review articles have demonstrated that gabapentin, alone or in combination with other drugs, is effective in the treatment of neuropathic pain in the following situations: localized, post-herpetic, AIDS-associated, post-tumor neuropathic pain, chronic sciatic pain, trigeminal neuralgia, Fabry's disease, capsalin hyperalgesia, root neuropathic pain (topical treatment), and acute spinal cord injury, with the exception of three articles that addressed the use of gabapentin for low back pain, neuropathic pain in a patient with AIDS and post-herpetic pain. In Europe, it is estimated that 20% of the population has chronic pain, and 6 to 8% present neuropathic pain. The treatment aims to increase the nociception threshold by improving the quality of life. The efficacy of gabapentin is related to adequate indication and clinical use, demonstrating benefit in the treatment of acute neuropathic pain, both with high doses and in repeated administrations. Associated with other drugs and general cognitive, behavioral and physical measures, it seems to be more effective. **Conclusions:** Neuropathic pain is responsible for a large number of consultations and withdrawals from work. The review has shown that gabapentin is an option for the treatment of neuropathic pain, with few undesirable effects.

Keywords: Gabapentine for neuropathic pain; neuropathic pain; gabapentine; post herpetic pain.

INTRODUÇÃO

A dor é um dos sintomas mais comuns observado em diversas doenças.¹⁻³ Dor neuropática é descrita como aquela decorrente de lesão ou disfunção do nervo e, de forma abrangente, pode ocorrer por lesão ou doença do sistema somestésico. Trata-se de uma síndrome complexa, com mecanismos de ação pouco elucidados, que envolve teorias inflamatórias e imunes.⁴⁻⁸

A dor neuropática pode ser determinada por trauma, como na dor complexa regional, infecção, como na neuralgia pós-herpética ou decorrente do HIV, isquemia, como nas neuropatias diabéticas, câncer, pela invasão ou pela compressão extrínseca, e por mecanismos de indução química, que é o caso das neuropatias induzidas pela quimioterapia.^{9,10} De forma geral é classificada como dor crônica, de difícil tratamento, que causa impacto familiar, laboral e social, com consequente prejuízo na qualidade de vida.^{8,11,12,13}

A gabapentina vem sendo usada extensivamente por muitos anos no tratamento desta condição, sendo considerada um tratamento de primeira linha no alívio da dor causada por lesão neuropática, como demonstra a maioria dos estudos aqui apresentados.¹⁴⁻¹⁷

O objetivo do presente estudo foi pesquisar, ao longo do ano de 2016, a efetividade da gabapentina no tratamento da dor neuropática, podendo ser alodinia, hiperalgesia, sensibilização central e periférica, através de uma revisão da literatura.



MÉTODOS

Foi realizada uma consulta á bases de dados (PUBMED), utilizando o seguinte descritor: gabapentine and neuropathic pain and not (animal* or rat* or mice* or surgical pain* or post operative pain*). Ao filtrar esses resultados para o ano de 2016, obteve-se 101 artigos, dos quais, apenas 40 foram selecionados – foram excluídos os artigos experimentais, os casos de dor aguda de causa cirúrgica ou não e os demais assuntos que fugiam do foco deste estudo, obtidos com o sistema de filtragem desenhado acima. Os artigos resultantes da pesquisa se resumem aos que tratam da atuação da gabapentina no tratamento da dor neuropática.

Estes estudos foram subdivididos conforme a pesquisa realizada nas bases de dados em: tratamento da dor neuropática determinada por infecção (9 artigos), trauma (3 artigos), neoplasia (1 artigo), lesão neurológica central ou periférica (12 artigos), doenças sistêmicas e ainda artigos com informações sobre o quadro geral (15 artigos), que não se encaixam nas especificidades descritas acima, conforme demonstrado no quadro I.

O manejo da dor neuropática é particularmente difícil, e muitos pacientes que sofrem de dor crônica ou subaguda necessitam de uma abordagem multidisciplinar. Aproximadamente 20% da população adulta da Europa possui dor crônica significativa¹² e, quando associada à dor neuropática, esses valores ficam entre 6% e 8%, estando associada à má saúde geral, quando comparada às outras doenças crônicas.^{10,16}

REVISÃO DA LITERATURA

Realizou-se a análise dos modelos de utilização da gabapentina nos diferentes casos, para obter uma compreensão abrangente de sua indicação e efetividade, resultando nos dados descrito na quadro I.

Os artigos revisados demonstraram que a gabapentina foi efetiva no tratamento da dor neuropática, isoladamente ou associada a outros fármacos, nas seguintes situações: dor neuropática localizada, dor pós-herpética, dor neuropática associada à SIDA, dor pós-tumoral, dor ciática crônica, neuralgia do trigêmio, doença de Fabry, hiperalgesia por capsaisina, dor neuropática radicular (tratamento tópico) e lesão medular aguda - com a exceção de três artigos que abordaram o uso da gabapentina para dor lombar baixa, dor neuropática em paciente com SIDA e dor pós-herpética.

A dor é um fenômeno biopsicossocial complexo, que surge pela interação de múltiplos sistemas neuroanatômicos e neuroquímicos com um número de processos afetivos, cognitivos e sensoriais relacionados a uma situação atual ou a uma lesão futura.³⁸

Quando um estímulo nocivo externo ou interno é imposto sobre o corpo, as informações sobre



o impacto do dano deste estímulo são traduzidas através das vias neurais e transmitidas através do sistema nervoso periférico para o sistema nervoso central e autonômico. A isso denominamos nocicepção, o processo pelo qual a informação de uma lesão real ou potencial é transmitida até o encéfalo.^{2,38,39}

Mediada por receptores especializados, os nociceptores, receptores sensoriais de alto limiar do sistema nervoso somatossensorial periférico são capazes de transmitir e decodificar estímulos nocivos (IASP) que estão ligados a finos neurônios mielinizados, tipo A δ , e desmielinizados, tipo C, que terminam no corno posterior da medula espinal. Estímulos térmicos, químicos ou mecânicos suficientemente fortes podem estimular estes receptores,⁹ desencadeando um reflexo de retirada, além de uma sensação desconfortável, o que funciona como mecanismo protetor que ajuda na prevenção de lesões e evita contato futuro com os mesmos estímulos.⁴⁰

Esta ativação é modulada por processos inflamatórios e biomoleculares no meio extracelular. A estimulação ativa das fibras A δ , determina dor aguda e rápida. Com o passar do tempo e com o aumento do estímulo, as fibras C são recrutadas e a dor passa a ser intensa, em queimação e contínua, mesmo após cessar o estímulo, sendo definida como dor lenta ou dor crônica.^{38,41,42}

Após a lesão de um nervo periférico, há aumento da atividade espontânea e de descargas ectópicas, aumento da sensibilidade aos estímulos, alteração da expressão de canais iônicos e brotação neuronal anômala. Células imunes e inflamatórias podem contribuir para este processo. O conceito clínico de manutenção simpática da dor pode ser explicado pelo brotamento de fibras simpáticas para o gânglio da raiz dorsal.^{9,10}

A nível central, a sensibilização ocorre por mecanismos similares aos vistos na inflamação, com ativação de receptores NMDA mediados por neurocinina e ativação de cinases intracelulares (proteína cinase C). Além disso, a lesão nervosa induz brotamento de fibras aferentes A β das lâminas III e IV para a lâmina II, cujo sinal é percebido como nociceptivo.^{9,43}

A ativação de células microgлияis e subsequente liberação de mediadores da dor podem ser importantes em muitos estados de dor neuropática. A reorganização do processamento cerebral também é relevante nesse processo, assim como na dor de membro fantasma.^{39,44}

Anti-inflamatórios não esteroidais e analgésicos convencionais provavelmente não serão efetivos em seu tratamento, ao contrário dos antidepressivos e antiepiléticos, devido ao mecanismo de inibição da recaptação de monoaminas.^{7,45}

O principal objetivo do tratamento da dor neuropática é aumentar o limiar da nocicepção, com consequente melhora da qualidade de vida.¹ Técnicas modernas de imagem demonstram que os



estímulos nociceptivos causam uma complexa interação entre sítios centrais relacionados às funções cognitivas e emocionais, incluindo regiões do córtex, demonstrando que a experiência da dor carrega consigo um grande componente emocional.^{2,38}

Estes sítios podem ter uma influência bimodal na modulação da dor, pois sistemas inibitórios serotoninérgicos, noradrenérgicos e gabaérgicos descendentes comunicam a substância cinzenta periaquedutal, a medula rostral ventromedial e núcleos pontinos noradrenérgicos.^{2,46}

Hoje, 45 a 53% dos anticonvulsivantes utilizados são para tratamento da dor, principalmente representados pelos gabapentinóides¹⁵, sendo que a pregabalina pode ser utilizada nos casos refratários à gabapentina.^{7,47}

A pregabalina pertence à mesma família, é usada para o mesmo fim e foi posteriormente lançada que a droga em questão nessa revisão de literatura. Ela possui maior afinidade com os receptores, apresentando um perfil farmacocinético melhor que a gabapentina. Conforme os estudos revisados há redução estatisticamente significativa da dor moderada e severa num período de tratamento de 12 semanas com pregabalina quando comparada com doses equivalentes de gabapentina. Contudo levando em consideração o fator financeiro, a pregabalina possui um custo farmacológico maior, sendo que reduz somente parcialmente as despesas adicionais com outros custos médicos, como consultas com especialistas ou exames adicionais.⁴⁸

A gabapentina ácido 2-[1-(aminometil) ciclohexanoacetil], apesar de ser um análogo estrutural do GABA (ácido gama-aminobutírico), não age nos receptores gaba, diferente dos demais fármacos anticonvulsivantes, mas liga-se à subunidade $\alpha_2\delta$ dos canais de cálcio (Ca^{2+}) voltagem dependentes, determinando diminuição do influxo do Ca^{2+} para dentro da célula. Desta forma, determina um decréscimo na liberação de neurotransmissores excitatórios, como o glutamato, com consequente redução da sensibilização espinal.^{6,8}

A gabapentina ainda ativa o sistema noradrenérgico descendente de inibição da dor, associado aos adrenoceptores α_2 espinais,⁴ pode ainda impactar em ativadores autoimunes como as citocinas inflamatórias.^{5,8}

A eficácia deste fármaco está relacionada a uma correta indicação e adequado uso clínico, demonstrando-se efetivo no tratamento dos quadros agudos de dor neuropática, tanto com altas doses, como em administrações repetidas.^{8,16} Quando associada a outros fármacos e à medidas gerais cognitivas, integrativas, comportamentais e físicas, parece ser ainda mais efetivo no controle da dor crônica.^{5,8,41}

A náusea, acompanhada ou não de vômito, parece estar associada às mesmas vias centrais



relacionadas à dor crônica. Desta forma, o tratamento da náusea associada à dor neuropática não responde bem à terapia convencional, mas sim aos neuromoduladores como a gabapentina, os antidepressivos tricíclicos, os benzodiazepínicos, a planzapina e os canabinóides.^{6,49}

A inibição de receptores NMDA e de correntes de sódio e a redução do tráfego pela subunidade $\beta 4\alpha$ dos canais de sódio voltagem dependente, estão associadas a mediação na formação de sinapses excitatórias, possivelmente estimuladas pelas subunidades $\alpha 2\delta$ dos canais de cálcio a nível dos astrócitos, via secreção de trombospondinas, independente de sua implicação com os canais de cálcio. Esse processo mostrou-se sensível à inibição pelos gabapentinóides. Postulou-se que esse mecanismo dependesse da inibição da formação de novas sinapses, o que pareceu improvável, visto que a droga exerce sua função mesmo quando há uma neuropatia antiga e esta proliferação de sinapses já ocorreu.^{2,5,13,42}

Cabe ressaltar que os efeitos colaterais mais comuns, embora infrequentes, relacionados ao uso da gabapentina são de natureza neuropsiquiátrica e incluem tontura, alucinações visuais, sedação, sonolência, distúrbios da marcha e ataxia.⁵⁰ Ainda pode ocorrer fadiga, edema periférico e ganho de peso, nesta literatura.^{14,47,50}

CONCLUSÕES

A dor é um componente comum a várias patologias, podendo, em muitos casos, cronificar e passar a ser uma doença por si só. A dor neuropática é responsável por um grande número de consultas e afastamentos do trabalho. Desta forma, novas pesquisas que busquem fármacos cada vez mais efetivos, desprovidos de efeitos colaterais e que proporcionem o controle desse sintoma e melhora na qualidade de vida do paciente, mostram-se cada vez mais necessárias.

Os artigos revisados em nossa pesquisa demonstraram, em maior ou menor grau, eficiência no tratamento com gabapentina deste tipo de dor, tanto isoladamente quanto associada a outros fármacos.^{27,30,38} Poucos são os relatos de ocorrência de efeitos indesejáveis e, quando ocorrem, são de pouca importância.

REFERÊNCIAS

1. Kilic FS, Sirmagul B, Yildirim E, Oner S, Erol K. **Antinociceptive effects of gabapentin & its mechanism of action in experimental animal studies.** Indian J Med Res. 2012;135(5):630-635. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22771591>. Accessed March 5, 2017.
2. De Felice M, Ossipov MH. **Cortical and subcortical modulation of pain.** Pain Manag. 2016;6(2):111-120. doi:10.2217/pmt.15.63.



3. Holm B, Bandholm T, Lunn TH, et al. **Role of preoperative pain, muscle function, and activity level in discharge readiness after fast-track hip and knee arthroplasty.** *Acta Orthop.* 2014;85(5):488-492. doi:10.3109/17453674.2014.934186.
4. Kraychete DC, Gozzani JL, Kraychete AC. **Dor neuropática: aspectos neuroquímicos.** *Rev Bras Anesthesiol.* 2008;58(5):492-505. doi:10.1590/S0034-70942008000500008.
5. Xu L, Zhang Y, Huang Y. **Advances in the Treatment of Neuropathic Pain. In: Advances in Experimental Medicine and Biology.** Vol 904. ; 2016:117-129. doi:10.1007/978-94-017-7537-3_9.
6. Kukkar A, Bali A, Singh N, Jaggi AS. **Implications and mechanism of action of gabapentin in neuropathic pain.** *Arch Pharm Res.* 2013;36(3):237-251. doi:http://dx.doi.org/10.1007/s12272-013-0057-y.
7. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, et al. **Antiepileptic drugs for neuropathic pain and fibromyalgia - an overview of Cochrane reviews.** *Cochrane database Syst Rev.* 2013;(11):CD010567. doi:10.1002/14651858.CD010567.pub2.
8. Kremer M, Salvat E, Muller A, Yalcin I, Barrot M. **Antidepressants and gabapentinoids in neuropathic pain: Mechanistic insights.** *Neuroscience.* July 2016. doi:10.1016/j.neuroscience.2016.06.057.
9. Farquhar-Smith WP. **Anatomy, physiology and pharmacology of pain.** *Anaesth Intensive Care Med.* 2008;9(1):3-7. doi:10.1016/j.mpaic.2007.10.011.
10. Gadiant PM, Smith JH. **The neuralgias: Diagnosis and management.** *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2014;14(7). doi:10.1007/s11910-014-0459-3.
11. Alles SRA, Smith PA. **The Anti-Allodynic Gabapentinoids: Myths, Paradoxes, and Acute Effects.** *Neuroscientist.* 2016. doi:10.1177/1073858416628793.
12. Borschitz T, Schlicht S, Siegel E, Hanke E, von Stebut E. **Improvement of a Clinical Score for Necrotizing Fasciitis: “Pain Out of Proportion” and High CRP Levels Aid the Diagnosis.** *PLoS One.* 2015;10(7):e0132775. doi:10.1371/journal.pone.0132775.
13. Brodin E, Ernberg M, Olgart L, Olgart SL. **Neurobiology: General considerations – from acute to chronic pain Pain – a significant part of life – still an elusive figure.** *Nor Tann Tid.* 2016;126:28-33.
14. Calandre EP, Rico-Villademoros F, Slim M. **Alpha 2 delta ligands, gabapentin, pregabalin and mirogabalin: a review of their clinical pharmacology and therapeutic use.** *Expert Rev Neurother.* 2016;16(11):1263-1277. doi:10.1080/14737175.2016.1202764.
15. Gierthmühlen J, Baron R. **Neuropathic Pain.** *Semin Neurol.* 2016;36(5):462-468. doi:10.1055/s-0036-1584950.
16. Alles SRA, Smith PA. **The Anti-Allodynic Gabapentinoids: Myths, Paradoxes, and Acute Effects.** *Neurosci.* 2017;23(1):40-55. doi:10.1177/1073858416628793.



17. Hamm C, Gary R, McIntyre IM. **Gabapentin concentrations and postmortem distribution.** *Forensic Sci Int.* 2016;262:201-203. doi:10.1016/j.forsciint.2016.03.028.
18. Salah S, Thomas L, Ram S, Clark G, Enciso R. **Systematic Review and Meta-analysis of the Efficacy of Oral Medications Compared with Placebo Treatment in the Management of Postherpetic Neuralgia. J Oral Facial Pain Headache.** 2016;30(3):255-266. doi:10.11607/ofph.1629.
19. Mallick-Searle T, Snodgrass B, Brant JM. **Postherpetic neuralgia: epidemiology, pathophysiology, and pain management pharmacology.** *J Multidiscip Healthc.* 2016;9:447-454. doi:10.2147/JMDH.S106340.
20. Wang J, Zhu Y. **Different doses of gabapentin formulations for postherpetic neuralgia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.** *J Dermatolog Treat.* 2017;28(1):65-77. doi:10.3109/09546634.2016.1163315.
21. Schmader K. Herpes Zoster. *Clin Geriatr Med.* 2016;32(3):539-553. doi:10.1016/j.cger.2016.02.011.
22. Mehta N, Bucior I, Bujanover S, Shah R, Gulati A. **Relationship between pain relief, reduction in pain-associated sleep interference, and overall impression of improvement in patients with postherpetic neuralgia treated with extended-release gabapentin.** *Health Qual Life Outcomes.* 2016;14:54. doi:10.1186/s12955-016-0456-0.
23. Patient- and Family-Centered Care **Initiatives in Acute Care Settings: A Review of the Clinical Evidence, Safety and Guidelines.** Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2015.
24. Hadley GR, Gayle JA, Ripoll J, et al. **Post-herpetic Neuralgia: a Review.** *Curr Pain Headache Rep.* 2016;20(3):17. doi:10.1007/s11916-016-0548-x.
25. Calkins AM, Gudin J, Gidal B, Jaros MJ, Kim R, Shang G. **Impact of Data Imputation Methodology on Pain Assessment over 24 Hours in a Randomized, Placebo-Controlled Study of Gabapentin Enacarbil in Patients with Neuropathic Pain Associated with Postherpetic Neuralgia.** *Pain Med.* January 2016;pnv072. doi:10.1093/pm/pnv072.
26. Lee EG, Lee HJ, Hyun DJ, Min K, Kim DH, Yoon MS. **Efficacy of low dose gabapentin in acute herpes zoster for preventing postherpetic neuralgia: a prospective controlled study.** *Dermatol Ther.* 2016;29(3):184-190. doi:10.1111/dth.12331.
27. Anghelescu DL, Steen BD, Wu H, et al. **Prospective study of neuropathic pain after definitive surgery for extremity osteosarcoma in a pediatric population.** *Pediatr Blood Cancer.* 2017;64(3):e26162. doi:10.1002/pbc.26162.
28. Yuan M, Zhou H, Xiao Z, et al. **Efficacy and Safety of Gabapentin vs. Carbamazepine in the Treatment of Trigeminal Neuralgia: A Meta-Analysis.** *Pain Pract.* 2016;16(8):1083-1091. doi:10.1111/papr.12406.



29. Schuller Y, Linthorst GE, Hollak CEM, Van Schaik IN, Biegstraaten M. **Pain management strategies for neuropathic pain in Fabry disease--a systematic review.** *BMC Neurol.* 2016;16:25. doi:10.1186/s12883-016-0549-8.
30. Wanigasekera V, Mezue M, Andersson J, Kong Y, Tracey I. **Disambiguating Pharmacodynamic Efficacy from Behavior with Neuroimaging: Implications for Analgesic Drug Development.** *Anesthesiology.* 2016;124(1):159-168. doi:10.1097/ALN.0000000000000924.
31. Callegari C, Ielmini M, Bianchi L, Lucano M, Bertù L, Vender S. **Antiepileptic drug use in a nursing home setting: a retrospective study in older adults.** *Funct Neurol.* 2016;31(2):87-93. doi:10.11138/FNEUR/2016.31.2.087.
32. Safaeian P, Mattie R, Hahn M, Plataras CT, McCormick ZL. **Novel Treatment of Radicular Pain With a Multi-Mechanistic Combination Topical Agent: A Case Series and Literature Review.** *Anesth Pain Med.* 2016;6(2). doi:10.5812/aapm.33322.
33. Robertson KL, Marshman LAG. **Gabapentin Superadded to a Pre-Existent Regime Containing Amytriptyline for Chronic Sciatica.** *Pain Med.* 2016;17(11):2095-2099. doi:10.1093/pm/pnw052.
34. Baron R, Binder A, Attal N, Casale R, Dickenson AH, Treede R-D. **Neuropathic low back pain in clinical practice.** *Eur J Pain.* 2016;20:861-873. doi:10.1002/ejp.838.
35. Cragg JJ, Haefeli J, Jutzeler CR, et al. **Effects of Pain and Pain Management on Motor Recovery of Spinal Cord-Injured Patients: A Longitudinal Study.** *Neurorehabil Neural Repair.* 2016;30(8):753-761. doi:10.1177/1545968315624777.
36. Robertson K, Marshman LAG, Plummer D. **Pregabalin and gabapentin for the treatment of sciatica.** *J Clin Neurosci.* 2016;26:1-7. doi:10.1016/j.jocn.2015.05.061.
37. Allegri M, Baron R, Hans G, et al. **A pharmacological treatment algorithm for localized neuropathic pain.** *Curr Med Res Opin.* 2016;32(2):377-384. doi:10.1185/03007995.2015.1129321.
38. Garland EL. **Pain processing in the human nervous system: a selective review of nociceptive and biobehavioral pathways.** *Prim Care.* 2012;39(3):561-571. doi:10.1016/j.pop.2012.06.013.
39. Vlaskovska M, Surcheva S, Kasakov L. **Cancer pain: Mechanisms based personalized analgesia.** *Auton Autacoid Pharmacol.* 2010;30 (2):154-157. doi:http://dx.doi.org/10.1111/j.1474-8673.2010.00454.x.
40. Woolf CJ. **What is this thing called pain?** *J Clin Invest.* 2010;120(11):3742-3744. doi:10.1172/JCI45178.
41. Jackson IKC. **Pharmacotherapy for neuropathic pain.** *Pain Pract.* 2006;6(1):27-33. doi:http://dx.doi.org/10.1111/j.1533-2500.2006.00055.x.
42. Ossipov MH, Morimura K, Porreca F. **Descending pain modulation and chronification of pain.** *Curr Opin Support Palliat Care.* 2014;8(2):143-151. doi:10.1097/SPC.0000000000000055.



43. McDougall JJ, Samuel E, Sherrington C, et al. **Arthritis and Pain. Neurogenic origin of joint pain.** *Arthritis Res Ther.* 2006;8(6):220. doi:10.1186/ar2069.
44. Omoigui S. **The Biochemical Origin of Pain – Proposing a new law of Pain: The origin of all Pain is Inflammation and the Inflammatory Response PART 1 of 3 – A unifying law of pain.** doi:10.1016/j.mehy.2006.11.028.
45. Pain management strategies can alleviate persistent non-malignant pain and minimise the risk of adverse events in the elderly. **Drugs Ther Perspect.** 2005;21(2):15-19. doi:10.2165/00042310-200521020-00005.
46. Argoff C. **Mechanisms of pain transmission and pharmacologic management.** *Curr Med Res Opin.* 2011;27(10):2019-2031. doi:http://dx.doi.org/10.1185/03007995.2011.614934.
47. Markman JD, Jensen TS, Semel D, et al. **Effects of Pregabalin in Patients with Neuropathic Pain Previously Treated with Gabapentin: A Pooled Analysis of Parallel-Group, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trials.** *Pain Pract.* September 2016. doi:10.1111/papr.12516.
48. Athanasakis K, Petrakis I, Karampli E, Vitsou E, Lyras L, Kyriopoulos J. **Pregabalin versus gabapentin in the management of peripheral neuropathic pain associated with post-herpetic neuralgia and diabetic neuropathy: a cost effectiveness analysis for the Greek healthcare setting.** *BMC Neurology.* 2013;13:56. doi:10.1186/1471-2377-13-56.
49. Singh P, Kuo B. **Central Aspects of Nausea and Vomiting in GI Disorders.** *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2016;14(4):444-451. doi:10.1007/s11938-016-0107-x.
50. Parsons KA, Derkits ME. **Visual hallucinations associated with gabapentin use.** *Am J Health Syst Pharm.* 2016;73(10):631-634. doi:10.2146/ajhp150136.

Quadro I

CAUSA	Tipo	Autor	Tipo de artigo	Conclusão dos autores	Qualidade do artigo
Infecciosa	Pós-herpética	Salah ¹⁸	Metanálise	Evidência favorável à gabapentina, mas de baixa qualidade	1950-2015 11 artigos
	Pós-herpética	Mallick-Searle ¹⁹	Revisão	Gabapentina eficiente a 1200mg/dia	
	Pós-herpética	Wang ²⁰	Metanálise	Uso de doses progressivamente maiores (1800-3600mg/dia não melhora a dor e aumenta efeitos colaterais)	1966-2015 7 artigos



	Pós-herpética	Schmader ²¹	Revisão	Gabapentina eficiente, bem como pregabalina, opióides e tricíclicos	
	Pós-herpética	Mehta ²²	Artigo prospectivo	Melhora importante em 46,3% dos pacientes com gabapentina gastroretentiva	556 pacientes observados
	Associada à SIDA	Canadian Agency for drugs and Technologies in Health ²³	Relatório	Gabapentina eficiente, porém associada a paraefeitos. Evidência limitada em pacientes com SIDA.	Neuropatia sensoria acomete até 40% dos pacientes com SIDA
	Pós-herpética	Hadley ²⁴	Revisão	Eficiente, mas melhor resultado com combinação de medicação sistêmica e tópica, diminuindo assim os paraefeitos	
	Pós-herpética	Calkins ²⁵	Artigo prospectivo	Gabapentina mais eficiente nas doses de 1200, 2400 e 3600mg/dia que placebo	376 pacientes, randomizado
	Pós-herpética	Lee ²⁶	Artigo prospectivo	Gabapentina em dose baixa, 300mg 3x/dia é ineficiente	120 pacientes
Tumoral	Pós-tumoral	Anghiescu ²⁷	Artigo prospectivo	A incidência de dor neuropática pós-tumoral fica igual nos pacientes com membros amputados e não amputados, a gabapentina é uma das drogas efetivas em seu tratamento	37 pacientes
Pós-traumática	Neuralgia do trigêmeo	Yuan ²⁸	Metanálise	Compara gabapentina com carbamazepina, ambos eficientes e sem vantagens um sobre o outro	16 estudos controlados, randomizados com 1331 pacientes.
	Doença de Fabry	Schuller ²⁹	Revisão sistemática	Há evidência de efetividade com gabapentina, carbamazepina e	26 artigos



				fenitoína no tratamento da dor neuropática determinada pela doença de Fabry.	
Hiperalgisia por capsaína avaliada por RMN	Wanigasekera ³⁰	Artigo prospectivo		Somente a gabapentina suprime a hiperalgisia desta preparação.	Estudo duplo cego randomizado com 24 pacientes.
Drogas antiepilépticas para dor neuropática	Callegari ³¹	Artigo Retrospectivo		Gabapentina e a droga mais prescrita tanto para convulsões como trat. da dor neuropática.	De 402 pacientes idosos monitorados em tratamento domiciliar 129 recebem antiepilépticos.
Tratamento tópico da dor neuropática radicular	Safaeian ³²	Relato de 3 casos		Gabapentina associada com diclofenaco, ciclobenzaprida, Ibuprofeno, baclofeno, bupivacaína e pentoxifilina	Relato de casos de sucesso com este novo tratamento tópico da dor crônica radicular.
Dor ciática crônica	Robertson ³³	Coorte prospectiva		Gabapentina eficaz em pacientes previamente tratados com amitriptilina.	77 pacientes
Dor lombar baixa	Baron ³⁴	Revisão		Pouca efetividade dos gabapentinóides neste setor.	
Lesão medular aguda	Cragg ³⁵	Coorte prospectiva		Anticonvulsivantes efetivos tanto na melhora da dor como na recuperação da função motora	225 pacientes
Dor ciática crônica	Robertson ³⁶	Revisão sistemática		Gabapentina tão eficiente quanto pregabalina.	11 artigos
Dor neuropática localizada	Allegri ³⁷	Algoritmo de tratamento de dor neuropática localizada.		Uso de anestésico local tópico e se necessário gabapentina é opção sistêmica.	Algoritmo para uso de não especialistas em dor.