



REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Anestesiologia
www.sba.com.br



ARTIGO CIENTÍFICO

Efeito da melatonina sobre o efeito colateral de sonolência diurna da gabapentina em pacientes adultos com dor neuropática[☆]



Basak Altiparmak^{a,*}, Hemra Cil^b e Nalan Celebi^c

^a *Muğla Sıtkı Kocman University, Department of Anesthesiology and Reanimation, Muğla, Turquia*

^b *University of California, Department of Orthopedics and Traumatology, San Francisco, Estados Unidos*

^c *Hacettepe University, Department of Anesthesiology and Reanimation, Ankara, Turquia*

Recebido em 10 de abril de 2018; aceito em 21 de agosto de 2018

Disponível na Internet em 16 de novembro de 2018

PALAVRAS-CHAVE

Gabapentina;
Melatonina;
Dor neuropática;
Sono

Resumo

Justificativa e objetivos: Gabapentina é um agente antiepiléptico, amplamente utilizado para o tratamento da dor neuropática. Embora conhecida por ser bem-tolerada, sonolência e tontura são os seus efeitos adversos mais frequentes. Neste estudo, nosso objetivo foi avaliar o efeito da melatonina sobre o efeito colateral de sonolência diurna da gabapentina, a qualidade do sono e a intensidade da dor em pacientes com dor neuropática.

Métodos: Os pacientes que sofriam de “dor neuropática” e com prescrição para receber terapia com gabapentina foram divididos aleatoriamente em dois grupos. O Grupo 1 recebeu 3 mg de melatonina e 900 mg de gabapentina por via oral, o Grupo 2 recebeu uma cápsula de placebo correspondente e 900 mg de gabapentina. A escala de sonolência de Epworth (ESS), o índice de qualidade do sono de Pittsburgh para avaliação da qualidade do sono (PSQI) e a escala de avaliação verbal (VRS) foram aplicados nos dias 0, 10 e 30 de tratamento. A necessidade de medicamentos analgésicos adicionais foi registrada.

Resultados: Oitenta pacientes foram incluídos no estudo; idade, sexo, quantidade de analgésico adicional consumida e os escores basais de ESS, PSQI e VRS foram semelhantes entre os grupos. Os escores ESS, PSQI e VRS do Grupo 1 foram significativamente menores que os do Grupo 2 no décimo dia de tratamento ($p=0,002$, $p=0,003$, $p=0,002$, respectivamente). No trigésimo dia de tratamento, os escores ESS e VRS foram significativamente menores no Grupo 1 ($p=0,002$, $p=0,008$, respectivamente). No entanto, os escores PSQI não diferiram significativamente entre os grupos ($p=0,0566$).

[☆] O estudo foi realizado no Hacettepe University Hospital.

* Autor para correspondência.

E-mail: basakugurlu@me.com (B. Altiparmak).

KEYWORDS

Gabapentin;
Melatonin;
Neuropathic pain;
Sleep

Conclusões: A suplementação de melatonina melhorou de forma rápida e significativa o efeito colateral de sonolência diurna da gabapentina, mas a qualidade do sono dos pacientes com dor neuropática foi semelhante entre os grupos.

© 2018 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Effect of melatonin on the daytime sleepiness side-effect of gabapentin in adults patients with neuropathic pain

Abstract

Background and objectives: Gabapentin is an antiepileptic drug. Widely used for the management of neuropathic pain. Although it is known to be well tolerated, somnolence and dizziness are the most frequent adverse effects. In this study, we aimed to evaluate the effect of melatonin on daytime sleepiness side effect of gabapentin, sleep quality and pain intensity of patients with neuropathic pain.

Methods: Patients suffering from "neuropathic pain" and planned to receive gabapentin therapy were randomly divided into two groups. Group 1 received melatonin 3 mg and gabapentin 900 mg orally, group 2 received matching placebo capsule and gabapentin 900 mg. The Epworth Sleepiness Scale, the Pittsburgh sleep quality index for assessment of sleep quality and Verbal Rating Scale were completed at the 0th, 10th and 30th days of treatment. Additive analgesic drug requirements were recorded.

Results: Eighty patients were enrolled to the study; age, gender, ratio of additive analgesic consumption, baseline Epworth Sleepiness Scale, Pittsburgh Sleep Quality index and Verbal Rating Scale scores were similar between the groups. Epworth Sleepiness Scale scores, Pittsburgh sleep quality index scores and Verbal Rating Scale scores in Group 1 were significantly lower than group 2 at the 10th day of treatment ($p=0.002$, $p=0.003$, $p=0.002$ respectively). At the 30th day of treatment, Epworth Sleepiness Scale scores and Verbal Rating Scale scores were significantly lower in Group 1 ($p=0.002$, $p=0.008$ respectively). However, Pittsburgh sleep quality index scores did not significantly differ between the groups ($p=0.0566$).

Conclusions: Melatonin supplementation rapidly and significantly improved daytime sleepiness side-effect of gabapentin, however sleep quality of the patients with neuropathic pain was similar between groups.

© 2018 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

A dor neuropática (DN) foi definida como "a dor causada por uma lesão ou doença do sistema somatossensorial" pela Associação Internacional para o Estudo da Dor e compreende uma grande variedade de distúrbios centrais e periféricos. Acredita-se que sua prevalência seja de aproximadamente 7% na população geral.¹ Os pacientes com DN podem apresentar uma variedade de fenômenos clínicos de perda sensorial (dormência) e ganho sensorial (alodinia), cujos padrões exatos variam entre pessoas e doenças.² A dor neuropática pode afetar não apenas a qualidade de vida dos pacientes por anos, mas também pode estar associada a sintomas como depressão, ansiedade e distúrbios do sono.³ A dor crônica e o distúrbio do sono geralmente ocorrem simultaneamente e têm relações multidirecionais entre si.⁴

As abordagens multimodais, inclusive psicoterapia e fisioterapia, bem como os agentes farmacológicos, são geralmente usados para o manejo da DN. Os gabapentinóides

(gabapentina e pregabalina) são a base atual da terapia farmacológica. A gabapentina é uma droga antiepiléptica que demonstrou eficácia em vários ensaios clínicos anteriores.^{2,5} Embora conhecida por ser bem tolerada, a sonolência e a tontura são seus efeitos adversos mais frequentes e que levam os pacientes a descontinuar o tratamento.⁶

A melatonina é um hormônio circadiano produzido na glândula pineal durante a noite. Sabe-se que tem efeitos analgésicos e antidepressivos.⁷⁻⁹ A melatonina é um medicamento relativamente não tóxico muitas vezes usado para distúrbios do sono em adultos e crianças, sem efeitos colaterais sérios relatados.¹⁰⁻¹² Porém, o efeito da melatonina sobre a "sonolência diurna" (efeito colateral de gabapentina) e, conseqüentemente, sobre a "qualidade do sono" em pacientes com DN não foi investigado anteriormente.

Neste estudo, nosso objetivo primário foi avaliar o efeito da melatonina sobre o efeito colateral de sonolência diurna da gabapentina e a qualidade do sono em pacientes

com dor neuropática. Nosso objetivo secundário foi avaliar o efeito da melatonina sobre a atenuação da dor neuropática.

Métodos

Após a aprovação do Comitê de Ética institucional, o estudo foi conduzido como um ensaio randômico, duplo-cego e controlado por placebo em um hospital universitário terciário. Assinatura em termo de consentimento informado foi obtida de todos os participantes incluídos. O ensaio está registrado no Australia New Zealand Clinical Trials Registry sob a identificação: ACTRN12618000522213. A escala LANSS (*Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs Pain Scale*) e o questionário DN4 (*Neuropathique 4 Questionnaire*) foram usados para a triagem de DN. Os pacientes com escore LANSS > 12 e escore DN4 > 4 foram diagnosticados com DN e incluídos no estudo. Os critérios de exclusão foram presença da síndrome de apneia do sono, doença hepática avançada, doença renal crônica, níveis anormais de hormônios tireoidianos, anemia, atual consumo de gabapentina ou terapia para insônia e diagnóstico de DN devido a qualquer tipo de malignidade. A randomização sequencial foi feita com um *software* destinado para tal e os pacientes foram alocados em dois grupos com base nessa randomização: Grupo 1 (melatonina+/recebeu melatonina) e Grupo 2 (melatonina-/não recebeu melatonina).

Todos os pacientes receberam terapia oral com gabapentina. No primeiro dia: 300 mg; no segundo: 600 mg (300 mg duas vezes por dia); no terceiro: 900 mg (300 mg, três vezes por dia) e subsequentemente: 900 mg (300 mg, três vezes por dia). Os pacientes do Grupo 1 (melatonina+) receberam 3 mg de melatonina por via oral 60 minutos antes de dormir a partir do primeiro dia de tratamento com gabapentina, enquanto os pacientes do Grupo 2 (melatonina-) receberam cápsulas semelhantes de placebo por 30 dias. Os medicamentos terapêuticos foram preparados pelo departamento de farmácia do hospital universitário, de acordo com os regulamentos das Boas Práticas Para a Composição de Alimentos e Medicamentos (FDA). Um calendário com duas caixas para cada medicamento do estudo em cada dia foi entregue a todos os pacientes. Os pacientes foram solicitados a preencher as caixas relacionadas se tivessem tomado seus medicamentos naquele dia. Os calendários foram verificados no décimo e 30° dias para monitorar a adesão à terapia. Todos os pacientes foram avaliados no décimo e 30° dias de tratamento pelo mesmo anestesiologista, cegado para a designação dos grupos de estudo.

Durante o processo de avaliação, a Escala de Sonolência de Epworth (ESS)¹³ e o Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (PSQI)¹⁴ foram usados para avaliar a saúde do sono. Além disso, a Escala de Avaliação Verbal (VRS) foi usada para avaliar a dor. Para a ESS, o ponto de corte foi determinado em 10 e um escore acima de 10 foi aceito como "sonolência diurna excessiva". Para o PSQI, o ponto de corte foi estabelecido em 5 e um escore acima de 5 foi aceito como "pacientes com insônia primária".¹³

Todos os pacientes foram diretamente indagados sobre queixas de dor de cabeça, tontura, náusea, vômito,

agressão, fadiga, sonolência e parestesia no início do estudo, no décimo e no 30° dias do tratamento.

Análise estatística

O tamanho da amostra do estudo foi calculado com base em um estudo-piloto com cinco pacientes em cada grupo. Os pacientes receberam cápsulas de melatonina ou de placebo durante 10 dias e as diferenças nos escores ESS entre os dias 0-10 foram registradas. Assumindo um nível de significância bilateral de 0,05 com um poder de 0,80, 36 participantes por grupo de tratamento seriam necessários para fornecer uma diferença significativa dos escores ESS entre os grupos. Considerando uma taxa de abandono de 10%, 40 participantes por grupo foram incluídos no estudo.

A análise estatística foi feita usando o programa SPSS (versão 15.0, SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). Os valores foram expressos em média \pm desvio-padrão ou porcentagens. Os grupos foram comparados em parâmetros paramétricos com o teste *t* de amostras independentes e em parâmetros não paramétricos com o teste *U* de Mann-Whitney. A porcentagem foi calculada em presença e ausência no grupo com o teste do qui-quadrado de Pearson. Um valor de $p < 0,05$ foi aceito como estatisticamente significativo.

Resultados

Noventa pacientes foram inscritos no estudo. Seis deles não atenderam aos critérios de inclusão e quatro recusaram participar. Conseqüentemente, 80 foram incluídos no estudo; 40 foram randomizados para o Grupo 1 (melatonina) e 40 para o Grupo 2 (sem melatonina) (fig. 1). No primeiro grupo, 14 pacientes (35%) apresentaram DN devido à estenose espinhal lombar, 12 (30%) apresentaram falha no alívio da dor após cirurgia lombar, 10 (25%) eram portadores de diabetes melito e quatro (10%) desenvolveram DN pós-trauma. No segundo grupo, 16 pacientes (40%) apresentaram DN devido à estenose espinhal lombar, 12 (30%) eram portadores de diabetes melito, 10 (25%) apresentaram falha no alívio da dor após cirurgia lombar e dois (5%) apresentaram lesão do nervo devido a trauma. Idade, sexo, proporção adicional de consumo de analgésicos, escores basais de dor (VRS), médias dos escores PSQI e ESS eram similares entre os grupos (tabela 1) (fig. 1).

No início do tratamento com gabapentina, 36 pacientes queixaram-se de "sonolência diurna excessiva" (escore ESS > 10): 19 (47,5%) no Grupo 1 e 17 (42,5%) no Grupo 2. No décimo dia de tratamento, dois (5%) pacientes do Grupo 1 apresentaram "sonolência diurna excessiva", com escore médio na ESS de $6,10 \pm 2,01$, e no Grupo 2, 12 (30%) apresentaram "sonolência diurna excessiva", com escore médio na ESS de $8,00 \pm 2,96$. A diferença nos escores médios da ESS foi estatisticamente significativa ($p = 0,002$). No 30° dia de tratamento, nenhum dos pacientes apresentou escore ESS acima de 10. Os escores médios na ESS foram $3,60 \pm 0,96$ e $4,28 \pm 0,91$ no Grupo 1 e Grupo 2, respectivamente. A diferença foi estatisticamente significativa entre os grupos ($p = 0,002$) (tabela 2). Em ambos os grupos, os escores médios da ESS no décimo e no 30° dias foram

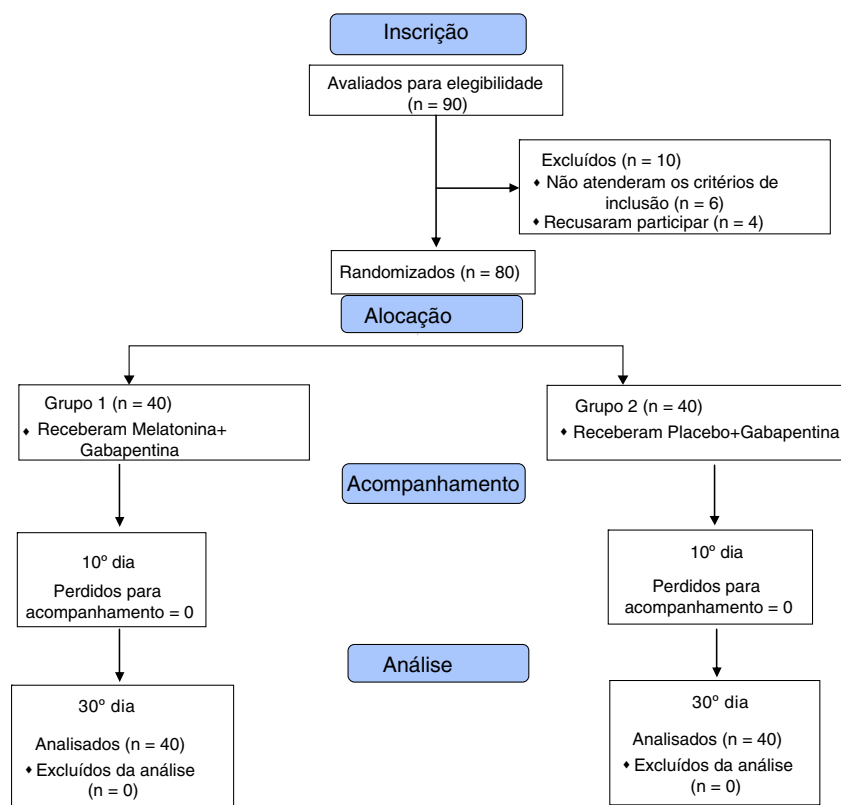


Figura 1 Diagrama de fluxo.

Tabela 1 Características basais dos participantes

	Grupo 1 (melatonina+) (n = 40)	Grupo 2 (melatonina-) (n = 40)	p-valor
Idade (anos)	49,28 ± 13,73	47,15 ± 12,77	0,370
Mulher/Homem	18/22	21/19	0,655
VRS	7,43 ± 1,06	7,53 ± 0,96	0,674
PSQI (dia 0)	10,65 ± 2,46	10,70 ± 2,72	0,881
Escore ESS (dia 0)	7,85 ± 1,33	7,75 ± 1,15	0,821
Uso de analgésico Sim	52,5%	52,5%	1,000
Não	47,5%	47,5%	

ESS: Escala de Sonolência de Epworth; PSQI: Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh; VRS: Escala de Avaliação Verbal da dor. Dados expressos em média ± desvio-padrão.

Tabela 2 Escala de Sonolência de Epworth (ESS) dos pacientes

	Grupo 1 (melatonina+)	Grupo 2 (melatonina-)	p-valor
3			
Dia 0	7,85 ± 1,33	7,75 ± 1,15	0,821
10º dia	6,10 ± 2,01	8,00 ± 2,66	0,002
30º dia	3,60 ± 0,96	4,28 ± 0,91	0,002

Dados expressos em média ± desvio-padrão.

significativamente menores em comparação com os escores basais ($p < 0,001$).

O escore PSQI médio no décimo dia de tratamento foi calculado em $4,63 \pm 0,81$ no Grupo 1 e $5,23 \pm 0,95$ no Grupo 2. A diferença nos escores PSQI entre os grupos foi estatisticamente significativa ($p = 0,003$). Entretanto, no 30º dia

de tratamento, os escores médios do PSQI no Grupo 1 ($3,20 \pm 0,52$) e no Grupo 2 ($3,30 \pm 0,76$) foram semelhantes ($p = 0,566$) (tabela 3). Em ambos os grupos, as médias dos escores PSQI no décimo e 30º dias melhoraram significativamente em comparação com os escores PSQI basais ($p < 0,001$).

Tabela 3 Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (PSQI) dos pacientes

	Grupo 1 (melatonina+)	Grupo 2 (melatonina-)	p-valor
Dia 0	10,65 ± 2,46	10,70 ± 2,72	0,881
10° dia	4,63 ± 0,81	5,23 ± 0,95	0,003
30° dia	3,20 ± 0,52	3,30 ± 0,76	0,566

Dados expressos em média ± desvio-padrão.

No décimo dia de tratamento, o escore médio VRS dos pacientes diminuiu de $7,43 \pm 1,06$ para $4,85 \pm 0,86$ no Grupo 1 e de $7,53 \pm 0,96$ para $5,55 \pm 0,99$ no Grupo 2. Houve uma diferença significativa entre as médias dos escores VRS dos grupos ($p = 0,002$). No 30° dia de tratamento, a média do escore VRS foi de $3,33 \pm 0,73$ no Grupo 1 e de $3,88 \pm 0,91$ no Grupo 2. Da mesma forma, a diferença entre os grupos foi estatisticamente significativa ($p = 0,008$) (tabela 4).

Os efeitos colaterais observados nos grupos na fase basal foram semelhantes no início da terapia com gabapentina. No décimo e 30° dias do tratamento, todos os efeitos colaterais diminuíram em comparação com a fase basal e as taxas foram semelhantes entre os grupos (tabela 5).

Discussão

Na literatura atual, este é o primeiro estudo a avaliar a eficácia da suplementação externa de melatonina sobre a sonolência diurna – efeito colateral de gabapentina. Nossos resultados mostram que a suplementação de melatonina rápida significativamente melhorou a sonolência diurna causada por gabapentina e a QoS dos pacientes com DN. Além disso, a melatonina atenuou com sucesso os escores de dor dos pacientes durante todo o tratamento com gabapentina.

Em vários estudos, os pacientes com DN são solicitados a definir a interferência relacionada à dor na qualidade de vida relacionada à saúde e, conseqüentemente, experimentam problemas como depressão, medo e distúrbios do sono.^{15,16} Infelizmente, sabemos que existe uma complexa relação entre os distúrbios do sono e a DN; a baixa qualidade do sono (QoS) pode exacerbar a percepção de dor e, por sua vez, a dor pode exacerbar a má QoS.¹⁷ Em modelo experimental de rato, Narita et al. relataram um aumento da vigília e uma diminuição do movimento ocular não rápido durante o sono sob um estado de dor neuropática produzido pela ligação do nervo ciático. Os autores determinaram um aumento dos transportadores GABA (ácido γ -aminobutírico) ligados à membrana nos astrócitos positivos e à proteína glial fibrilar ácida ativada no córtex cingulado e uma rápida diminuição dos níveis de GABA extracelular na mesma área após a despolarização. Com esse experimento, eles tentaram explicar o mecanismo da insônia em pacientes com DN.¹⁸ Como resultado desse fenômeno, a melhoria da QoS ganha uma importância vital no manejo de pacientes com DN. Muitos autores sugeriram avaliar rotineiramente a QoS na prática clínica, entretanto os distúrbios do sono normalmente continuam a ser subdiagnosticados e subtratados.¹⁹

No presente estudo, 45% dos pacientes apresentavam “sonolência diurna excessiva”; de acordo com a avaliação

Tabela 4 A Escala de Avaliação Verbal (VRS) dos pacientes

	Grupo 1 (melatonina+)	Grupo 2 (melatonina-)	p-valor
Dia 0	7,43 ± 1,06	7,53 ± 0,96	0,674
10° dia	4,85 ± 0,86	5,55 ± 0,99	0,002
30° dia	3,33 ± 0,73	3,88 ± 0,91	0,008

Dados expressos em média ± desvio-padrão.

Tabela 5 Os efeitos colaterais observados nos grupos em diferentes momentos

	Grupo 1 (melatonina+)			Grupo 2 (melatonina-)		
	Dia 0	10° dia	30° dia	Dia 0	10° dia	30° dia
Dor de cabeça	12 (30%)	5 (12,5%)	0 (0%)	13 (32,5%)	4 (10%)	0 (0%)
Tontura	7 (17,5%)	6 (15%)	2 (5%)	8 (20%)	6 (15%)	1 (2,5%)
Náusea	4 (10%)	1 (2,5%)	0 (0%)	4 (10%)	2 (5%)	0 (0%)
Vômito	1 (2,5%)	1 (2,5%)	0 (0%)	1 (2,5%)	1 (2,5%)	0 (0%)
Agressão	12 (30%)	6 (15%)	2 (5%)	11 (27,5%)	5 (12,5%)	3 (7,5%)
Fadiga	29 (72,5%)	14 (35%) ^a	3 (7,5%) ^a	27 (67,5%)	20 (50%)	6 (15%)
Sonolência	18 (45%)	8 (20%) ^a	2 (5%) ^a	20 (50%)	16 (40%)	7 (17,5%)
Parestesia	19 (47,5%)	10 (25%)	3 (7,5%)	21 (52,5%)	12 (30%)	4 (10%)

^a $p < 0,05$ em comparação com o Grupo 2 (melatonina-).

da ESS e do PSQI, os escores médios estavam acima de 5 em ambos os grupos no início do tratamento com gabapentina. Esse resultado provavelmente indica uma complicação muito frequente e séria da DN. Por outro lado, Melikoglu et al. relataram índices ainda maiores de distúrbios do sono em seu estudo. Os autores avaliaram similarmente a QoS pelo PSQI em pacientes com DN e 80% dos pacientes apresentaram má QoS, independentemente da causa da DN.²⁰

A melatonina (N-acetil-5-metoxitriptamina) é o principal hormônio produzido pela glândula pineal durante os períodos noturnos para determinar corretamente o ritmo circadiano de sono-vigília, motivo pelo qual foi usada anteriormente para melhorar a sonolência noturna em estudos clínicos com crianças e adultos.^{21,22} No estudo feito por Scheer et al., a suplementação de melatonina foi usada para melhorar o sono em pacientes hipertensos tratados com betabloqueadores. Relatou-se que a melatonina aumenta o tempo total de sono em 37 min e aumenta a eficiência do sono em 7,6%.²² Da mesma forma, Gringras et al.²¹ relataram que crianças com transtorno do espectro autista dormiam 57,5 min a mais durante a noite após 13 semanas de tratamento com melatonina de liberação prolongada. Mas todos esses estudos avaliaram a qualidade do sono "noturno" dos pacientes. Como a melatonina desempenha um papel significativo na regulação do ritmo circadiano e do ciclo vigília-sono, levantamos a hipótese de que a melatonina pode melhorar a "sonolência diurna" que ocorre como uma complicação do tratamento com gabapentina em pacientes com DN. Após 10 dias de tratamento com melatonina ± gabapentina, a porcentagem de queixa de sonolência diminuiu de 47,5% para 5% no Grupo 1. No Grupo 2, entretanto, a queixa de sonolência diminuiu apenas de 42,5% para 30% e essa redução não foi estatisticamente significativa. Esses resultados foram consonantes com o objetivo primário deste estudo, demonstraram o efeito estatisticamente significativo de melatonina *versus* placebo sobre a queixa de sonolência diurna do tratamento com gabapentina. No 30º dia de tratamento, esse efeito tornou-se semelhante em ambos os grupos. Sonolência e tontura são os efeitos colaterais mais frequentes da terapia com gabapentina e são conhecidos por ser transitórios.²³ Portanto, não é surpreendente que a queixa de sonolência diurna tenha se tornado semelhante entre os grupos no 30º dia de tratamento. Porém, a atenuação precoce dessas queixas tem grande importância; sonolência e tontura também são os efeitos colaterais mais comuns de gabapentina, levam à suspensão da terapia em muitos casos.²³ A administração de melatonina pode melhorar a consistência do tratamento com gabapentina e diminuir rapidamente essas queixas no período inicial do tratamento.

Em nosso estudo, os escores PSQI dos pacientes caíram drasticamente no décimo e 30º dias em ambos os grupos, mas a redução no décimo dia foi mais significativa no Grupo 1. No estudo conduzido por Zhang et al.,²⁴ nove ensaios clínicos randômicos que compararam melatonina e placebo para distúrbios do sono em distúrbios neurodegenerativos foram analisados. Nessa metanálise, relatou-se que melatonina melhorou os escores PSQI em pacientes com doença de Alzheimer e doença de Parkinson. Assim, os escores PSQI de nossos pacientes no décimo dia são semelhantes aos da literatura atual, embora os escores PSQI dos grupos tenham sido

semelhantes no 30º dia de tratamento. Acreditamos que a razão mais plausível seja a atenuação efetiva da dor proporcionada pelo tratamento com gabapentina em ambos os grupos.

Na última revisão da Cochrane, Wiffen et al.² relataram que o resultado de pelo menos 50% de redução da intensidade da dor foi considerado como um resultado útil do tratamento pelos pacientes e a obtenção desse grau de alívio da dor foi associada a importantes efeitos benéficos sobre a interferência do sono, fadiga, depressão e qualidade de vida. No presente estudo, o tratamento com gabapentina proporcionou redução de mais de 50% da intensidade da dor no Grupo 1 e redução de aproximadamente 50% no Grupo 2, o que significa que gabapentina conseguiu atenuar a dor neuropática no 30º dia em ambos os grupos. O alívio eficaz da dor pode, conseqüentemente, melhorar a QoS durante a noite.

Em estudos anteriores, tanto clínicos quanto com modelos animais experimentais, descobriu-se que a melatonina representa um efeito positivo no controle da dor.^{11,25} Em um estudo recente, Wang et al.²⁶ investigaram o papel da administração sistêmica de melatonina na dor induzida por oxaliplatina em modelo experimental de ratos. Os autores relataram que melatonina intraperitoneal aliviou de modo significativo a alodínia mecânica e a hiperalgesia térmica no grupo de recebeu oxaliplatina (veículo). A avaliação imuno-histoquímica mostrou que a oxaliplatina induziu um aumento significativo das imunodensidades da Proteína Ácida Fibrilar Glial (GFAP) e que a melatonina diminuiu de modo significativo a sobreexpressão das expressões de GFAP induzida pela oxaliplatina.²⁶ Os resultados de nossos pacientes foram semelhantes aos da literatura atual. No décimo e 30º dias de tratamento, os escores VRS do grupo melatonina+ foram significativamente menores. No entanto, a diferença entre os grupos não apresenta importância clínica.

Embora estudos anteriores não tenham relatado preocupações com a segurança no uso de melatonina para distúrbios do sono em diferentes grupos de pacientes,^{27,28} em um estudo recente Liu et al. relataram que a melatonina aumentava a agressão reativa em voluntários saudáveis do sexo masculino.²⁹ No presente estudo, as queixas de agressão dos pacientes diminuíram de 30% para 5% no Grupo 1 e de 27% para 7,5% no Grupo 2 após 30 dias de tratamento. A razão mais plausível dessa diferença é o estado de saúde dos pacientes. Liu et al. avaliaram voluntários saudáveis, enquanto nossos pacientes sofriam de DN e distúrbios do sono. O manejo eficaz da dor e dos distúrbios do sono provavelmente proporcionou uma melhoria na agressão dos pacientes.

A administração de melatonina não foi associada a quaisquer efeitos colaterais importantes no presente estudo, confirmou que é bem tolerada. Portanto, acreditamos que é seguro usar a melatonina como adjuvante para reduzir a complicação de sonolência diurna do tratamento com gabapentina.^{11,30}

A principal limitação de nosso estudo é a grande variedade de doenças que causam DN. As diferenças intervariáveis entre as doenças podem interferir nos resultados deste estudo. Futuros estudos com doenças específicas devem ser conduzidos para fornecer uma visão mais clara

do papel da melatonina na dor neuropática e distúrbios do sono.

Em conclusão, a melatonina pode reduzir os efeitos colaterais da gabapentina na sonolência diária; portanto, pode ser útil em pacientes com dor neuropática tratada com gabapentina para adesão ao tratamento.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Jensen TS, Baron R, Haanpaa M, et al. A new definition of neuropathic pain. *Pain*. 2011;152:2204–5.
2. Wiffen PJ, Derry S, Bell RF, et al. Gabapentin for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;6:CD007938.
3. Blackburn-Munro G, Blackburn-Munro RE. Chronic pain, chronic stress and depression: coincidence or consequence? *J Neuroendocrinol*. 2001;13:1009–23.
4. Castro CM, Lee KA, Bliwise DL, et al. Sleep patterns and sleep-related factors between caregiving and non-caregiving women. *Behav Sleep Med*. 2009;7:164–79.
5. Finnerup NB, Sindrup SH, Jensen TS. The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain. *Pain*. 2010;150:573–81.
6. Chadwick D. Gabapentin. *Lancet*. 1994;343:89–91.
7. Claustrat B, Brun J, Chazot G. The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Med*. 2005;9:11–24.
8. Rahman SA, Kayumov L, Shapiro CM. Antidepressant action of melatonin in the treatment of delayed sleep phase syndrome. *Sleep Med*. 2010;11:131–6.
9. Srinivasan V, Pandi-Perumal SR, Spence DW, et al. Potential use of melatonergic drugs in analgesia: mechanisms of action. *Brain Res Bull*. 2010;81:362–71.
10. Seabra ML, Bignotto M, Pinto LR, et al. Randomized, double-blind clinical trial, controlled with placebo, of the toxicology of chronic melatonin treatment. *J Pineal Res*. 2000;29:193–200.
11. Hussain SA, Al-Khalifa II, Jasim NA, et al. Adjuvant use of melatonin for treatment of fibromyalgia. *J Pineal Res*. 2011;50:267–71.
12. Gitto E, Romeo C, Reiter RJ, et al. Melatonin reduces oxidative stress in surgical neonates. *J Pediatr Surg*. 2004;39:184–9.
13. Izci B, Ardic S, Firat H, et al. Reliability and validity studies of the Turkish version of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep Breath*. 2008;12:161–8.
14. Aslan O, Sanisoglu Y, Akyol M, et al. Subjective sleep quality of cancer patients. *J BUON*. 2010;15:708–14.
15. O'Connor AB. Neuropathic pain: quality-of-life impact, costs and cost effectiveness of therapy. *Pharmacoeconomics*. 2009;27:95–112.
16. Argoff CE. The coexistence of neuropathic pain, sleep, and psychiatric disorders: a novel treatment approach. *Clin J Pain*. 2007;23:15–22.
17. Biyik Z, Solak Y, Atalay H, et al. Gabapentin versus pregabalin in improving sleep quality and depression in hemodialysis patients with peripheral neuropathy: a randomized prospective crossover trial. *Int Urol Nephrol*. 2013;45:831–7.
18. Narita M, Niikura K, Nanjo-Niikura K, et al. Sleep disturbances in a neuropathic pain-like condition in the mouse are associated with altered GABAergic transmission in the cingulate cortex. *Pain*. 2011;152:1358–72.
19. Roth T, van Seventer R, Murphy TK. The effect of pregabalin on pain-related sleep interference in diabetic peripheral neuropathy or postherpetic neuralgia: a review of nine clinical trials. *Curr Med Res Opin*. 2010;26:2411–9.
20. Melikoglu MA, Celik A. Does neuropathic pain affect the quality of sleep? *Eurasian J Med*. 2017;49:40–3.
21. Gringras P, Nir T, Breddy J, et al. Efficacy and safety of pediatric prolonged-release melatonin for insomnia in children with autism spectrum disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2017;56:948–57.
22. Scheer FA, Morris CJ, Garcia JI, et al. Repeated melatonin supplementation improves sleep in hypertensive patients treated with beta-blockers: a randomized controlled trial. *Sleep*. 2012;35:1395–402.
23. Beydoun A, Uthman BM, Sackellares JC. Gabapentin: pharmacokinetics, efficacy, and safety. *Clin Neuropharmacol*. 1995;18:469–81.
24. Zhang W, Chen XY, Su SW, et al. Exogenous melatonin for sleep disorders in neurodegenerative diseases: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Neurol Sci*. 2016;37:57–65.
25. Borsani E, Buffoli B, Bonazze V, et al. Single administration of melatonin modulates the nitrooxidergic system at the peripheral level and reduces thermal nociceptive hypersensitivity in neuropathic rats. *Int J Mol Sci*. 2017;18:2143–60.
26. Wang YS, Li YY, Cui W, et al. Melatonin Attenuates Pain Hypersensitivity and decreases astrocyte-mediated spinal neuroinflammation in a rat model of oxaliplatin-induced pain. *Inflammation*. 2017;40:2052–61.
27. Bourne RS, Mills GH, Minelli C. Melatonin therapy to improve nocturnal sleep in critically ill patients: encouraging results from a small randomised controlled trial. *Crit Care*. 2008;12:R52.
28. Wade A, Downie S. Prolonged release melatonin in the treatment of primary insomnia: evaluation of the age cut-off for short- and long-term response. *Curr Med Res Opin*. 2011;17:1567–72.
29. Liu J, Zhong R, Xiong W, et al. Melatonin increases reactive aggression in humans. *Psychopharmacology (Berl)*. 2017;234:2971–8.
30. Ulugol A, Dokmeci D, Guray G, et al. Antihyperalgesic, but not antiallodynic, effect of melatonin in nerve-injured neuropathic mice: Possible involvements of the L-arginine-NO pathway and opioid system. *Life Sci*. 2006;78:1592–7.