

Gabapentina

Introdução

A gabapentina exerce os seus efeitos analgésicos por mecanismos desconhecidos, mas em modelos animais impede a alodinia e a hiperalgesia. Previne ainda a resposta a vários modelos de dor neuropática e diminui a resposta à dor na inflamação periférica em animais [1]. A gabapentina tem uma acção anticonvulsiva de mecanismo também desconhecido.

A gabapentina é estruturalmente análoga do neurotransmissor inibidor cerebral ácido gama-aminobutírico (GABA), embora não se ligue aos receptores GABA_A ou GABA_B nem afecte o transporte do GABA [2]. A gabapentina é um ligante do canal do cálcio α -2- δ que altera o fluxo levando à inibição das correntes de cálcio.

Farmacologia

A biodisponibilidade da gabapentina não é proporcional à dose. À medida que a dose aumenta a biodisponibilidade diminui. Nas doses diárias divididas em 3 tomas a biodisponibilidade é a seguinte: 900 mg – 60%; 1200 – 47%; 2400 – 34%; 3600 – 33%; 4800 – 27%. A alimentação tem apenas um ligeiro efeito na velocidade e extensão da absorção da gabapentina [1]. Menos de 3% liga-se às proteínas plasmáticas.

Todas as acções farmacológicas se devem à actividade da gabapentina, não sendo metabolizada apreciavelmente em humanos. Assim, é eliminada por via renal como fármaco inalterado. Tem uma semi-vida de eliminação de 5 a 7 horas e não é alterada pela dose ou por múltiplas doses [1]. A eliminação é proporcional à depuração da creatinina, pelo que nos doentes com insuficiência renal a depuração está reduzida. A gabapentina pode ser removida por hemodiálise.

Na doença hepática não há estudos porque a gabapentina não é metabolizada [1]. Nos doentes idosos, como há um declínio da função renal com a idade, há um declínio da depuração renal da gabapentina, pelo que as doses nestes doentes devem ser mais baixas.

Efeitos indesejáveis

Os antiepilépticos, incluindo a gabapentina, aumentam o risco de ideação ou comportamento suicida em doentes a tomarem o fármaco por qualquer indicação [1]. Os doentes a tomarem antiepilépticos devem ser monitorizados para o surgimento ou agravamento de depressão, pensamentos ou comportamento suicida e qualquer mudança do humor ou do comportamento. O aumento do risco de ideação ou comportamento suicida foi observado uma semana após o início do tratamento e persiste durante a duração do tratamento, embora não se saiba o que se passa após 24 semanas de tratamento, porque os estudos geralmente não se estendem para lá deste período [1].

A gabapentina pode causar tonturas, sonolência e outros sintomas de depressão do SNC, pelo que, na fase inicial, os doentes devem ser aconselhados a não conduzir ou a operarem máquinas complexas até se saber de que modo a gabapentina os afecta [1].

A gabapentina pode causar também astenia, diarreia, xerostomia, obstipação, náuseas, vômitos e flatulência, edema periférico, aumento de peso e hiperglicemia. Pode causar ainda ataxia, pensamento anormal, marcha anormal, descoordenação e amnésia. Pode ocorrer faringite, eritema, ambliopia, conjuntivite, diplopia e otite média [1].

A gabapentina pode provocar depressão respiratória por si só, mas o risco é maior nos doentes com doenças pulmonares, renais ou do sistema nervoso, nos idosos ou com o uso concomitante de fármacos ou drogas que afectem a respiração [3]. Num estudo caso-controlo de base populacional utilizando dados administrativos concluiu-se que os doentes que usavam concomitantemente gabapentina e opióides tinham uma probabilidade de morrer 49% maior do

que os expostos apenas ao opióide. Nos doentes a fazer doses superiores a 900 mg por dia de gabapentina a probabilidade aumentava para 60% [3].

Interacções

A administração simultânea por via oral de naproxeno e de gabapentina aumenta a absorção de gabapentina em 12 a 15%. No entanto, o estudo foi feito com doses mais baixas do que as que habitualmente se usam na terapêutica, pelo que nas doses recomendadas a magnitude da interacção não é conhecida [1].

O uso concomitante com morfina aumenta a concentração da gabapentina significativamente, provavelmente por aumentar a sua absorção devido à redução da motilidade intestinal [4]; a depuração renal reduz-se ligeiramente com a administração dos 2 fármacos. A gabapentina parece não afectar a farmacocinética da morfina [1].

A cimetidina reduz um pouco (14%) a depuração da gabapentina e da creatinina [1].

Os antiácidos reduzem a biodisponibilidade da gabapentina em cerca de 20%, pelo que se recomenda que a gabapentina seja tomada pelo menos 2 horas depois da administração do antiácido [1].

Síndrome de privação

Os doentes que suspendem abruptamente a gabapentina podem ter sintomas de ansiedade, diaforese, irritabilidade, agitação, confusão, taquicardia, catatonia e estado epiléptico [2]. Os sintomas são semelhantes aos sintomas de privação do álcool e das benzodiazepinas, provavelmente porque a gabapentina, tal como o etanol e as benzodiazepinas aumentam os níveis do GABA [2].

A síndrome desenvolve-se de 12 horas a 7 dias após a suspensão da gabapentina [5]. Não é controlável com benzodiazepinas, mas pode resolver-se em 1 a 2 dias com a reintrodução da

gabapentina [2]. No entanto, os doentes neste estado podem não conseguir deglutir a medicação e, como não há gabapentina parentérica disponível, a solução poderá requerer a introdução de uma sonda nasogástrica [6].

Quando se pretende suspender a gabapentina deve-se reduzir a dose diária lentamente na dose máxima de 300 mg de 4 em 4 dias [7].

Dose e administração

A gabapentina administra-se por via oral com ou sem alimentos. Os comprimidos que podem ser divididos em 2 metades para serem administrados em metade da dose, mas a metade não usada deve ser tomada na dose seguinte; meios comprimidos se não forem usados dentro de alguns dias devem ser rejeitados [1].

A terapêutica, na dor neuropática, pode ser iniciada com uma dose de 300 mg no dia 1, 600 mg no dia 2, divididos em 2 doses, e 900 mg no dia 3, divididos em 3 doses. Depois a dose pode ser elevada até aos 1800 mg por dia, divididos em 3 doses. Têm sido utilizadas doses até 3600 mg por dia, mas não está demonstrado benefício de elevar as doses acima de 1800 mg por dia.

As doses devem ser ajustadas à função renal. É razoável calcular a depuração da creatinina com a fórmula de Cockcroft and Gault. O ajustamento deve fazer-se do seguinte modo:

- Depuração da creatinina:
 - ≥ 60 mL/min – 900 a 3600 mg/dia, a iniciar como indicado em cima
 - >30 -59 mL/min – 400 a 1400 mg/dia, em 2 doses
 - >15 -29 mL/min – 200-700 mg/dia, numa dose diária
 - 15 mL/min – 100-300 mg/dia, numa dose diária (nesta situação a dose deve reduzir-se de acordo com a depuração da creatinina, ex., depuração de 7,5 mL/min deve receber metade da dose de 15 mL/min.

Os doentes em hemodiálise devem receber doses de manutenção de acordo com a depuração da creatinina, como indicado acima, mais uma suplementação de 125 a 350 mg após cada sessão de hemodiálise de 4 horas.

Referências

1. Neurontin. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/020235s036,020882s022,021129s022lbl.pdf (acedido em 04/09/2019).
2. Hellwig TR, Hammerquist R, Termaat J. Withdrawal symptoms after gabapentin discontinuation. *Am J Health-Syst Pharm* 2010;67:910-912.
3. Health Canada. Summary safety review-gabapentin-assessing the potential risk of serious breathing problems. Ottawa: Health Canada; 2016 Sep 16. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/safety-reviews/summary-safety-reviewgabapentin-assessing-potential-risk-serious-breathing.html> (acedido em 05/09/2019).
4. Eckhardt K, Ammon S, Hofmann U, Riebe A, Gugeler N, Mikus G. Gabapentin enhances the analgesic effect of morphine in healthy volunteers. *Anesth Analg*. 2000; 91:185-191.
5. Mersfelder TL, Nichols WH. Gabapentin: Abuse, Dependence, and Withdrawal. *Ann Pharmacother* 2016;50:229–233.
6. Singh H, Handa R, Kak V, Wasilewski A. Complex encephalopathy arising from the combination of opioids and gabapentin. *BMJ Case Rep* 2019;12:e228354.
7. HERPC Hull & East Riding Prescribing Committee. Guidelines for the Prescribing of: the initiation, management and discontinuation of pregabalin and gabapentin prescribing for neuropathic pain in primary care. <https://www.hey.nhs.uk/wp/wp-content/uploads/2016/03/pregabalin.pdf> (acedido em 05/09/2019).