

Artigo Técnico

Ginecologia – Outubro / 2007

Gabapentina, estrógeno e placebo para tratar "hot flushes": um estudo controlado e randomizado.

Entre as mulheres na menopausa, 75% experimentam os "calores". Dados atuais indicam que a administração de estrógenos a estas mulheres pode estar associada a algum risco. O estudo visou avaliar se a gabapentina é uma alternativa efetiva ao estrógeno, no padrão ouro de tratamento dos "calores" e outros sintomas associados ao climatério.

Fármaco em estudo: gabapentina

Autoria: REDDY, S.Y.; WARNER, H., GUTTSO, T. et al. Gabapentin, Estrogen, and Placebo for Treating Hot Flushes: A randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol.* v. 108, p. 41-8. 2006.

Resumo

Introdução

Aproximadamente 75% das mulheres na menopausa experimentam os "hot flushes" ou "calores" e outros sintomas do climatério. O estrógeno representa um tratamento efetivo para estes sintomas, incluindo os calores. Dados atuais, entretanto, indicam que a administração de estrógenos à mulheres em menopausa pode estar associada com alguns riscos. Alguns estudos, por exemplo, demonstraram que o estrógeno aumenta o risco de eventos tromboembólicos e doença coronariana durante o primeiro ano de tratamento.

A gabapentina é um análogo do ácido gamaminobutírico, aprovada em 1994 para o tratamento de convulsões. Também possui propriedades nociceptivas devido à sua alta afinidade de ligação a sítios localizados nos canais de cálcio, resultando em alterações das correntes destes canais.

Em uma série de estudo com casos não controlados observou-se que a gabapentina parecia ser efetiva para o tratamento de "calores" em mulheres em pós-menopausa. Um outro estudo, randomizado e controlado por placebo, usou 300mg de gabapentina, três vezes ao dia e foi observada uma redução significativa no escore de "calores", comparado com o placebo (51% vs 31%).

Embora uma série de dados sugira que a gabapentina seja efetiva no tratamento dos "calores" da menopausa, sua eficácia relativa ao estrógeno é desconhecida. Sendo assim, o objetivo deste estudo foi avaliar se a gabapentina é uma alternativa efetiva ao estrógeno, no padrão ouro de tratamento dos "calores" e outros sintomas associados ao climatério.

Métodos

Os participantes deste estudo foram recrutados voluntariamente. Os critérios de inclusão para o estudo foram: estar na menopausa e entre 35-60 anos, estar vivenciando pelo menos 50 episódios de calores moderados a graves por semana por mais de dois meses, níveis de FSH maiores que 30 mIU/mL. Excluíram-se as pacientes que: tinham histórico de trombose venosa profunda ou infarto de miocárdio, não sabiam a respeito dos seus "calores", tinham histórico de câncer ou sangramento vaginal não-diagnosticado, doença hepática crônica, doença renal, cardíaca ou endócrina.

Todas as pacientes foram requeridas a fazer cinco visitas ao médico. A frequência e a gravidade dos "calores" foram anotadas em um diário. Um escore numérico foi usado, variando de 1 a 4, baseado no nível de gravidade.

A primeira medida foi a mudança no percentual do escore basal. A escala de climatério de Greene foi usada para quantificar os sintomas.

A dose escolhida da gabapentina, no presente estudo, foi de 2400mg/dia, dadas em cápsulas de 400mg. No início a dose era de 1 cápsula por noite, aumentando-se a dose em 12 dias, quando era administrada a dose total de duas cápsulas, três vezes ao dia.

Resultados

De um total de 1.584 pacientes recrutadas para este estudo, após a seleção preliminar, 60 foram randomizadas dentro dos grupos de estudo e foram incluídas na análise de intenção de tratar. Destas 60 pacientes, 53 completaram o estudo duplo-cego.

A variação do escore de "calores" durante as 12 semanas do estudo estão representadas na Figura 1. Observa-se que um substancial efeito placebo houve nestas pacientes, reduzindo o escore em aproximadamente 54%. Tanto a gabapentina quanto o estrógeno promoveram uma redução neste escore 20% maior que a redução associada ao placebo. Esta redução é significativa ($p = 0,008$). Os efeitos adversos relativos aos tratamentos estão dispostos na Tabela 1.

Figura 1. Variação do escore de hot flushes em pacientes tratadas durante 12 semanas (dados originais)

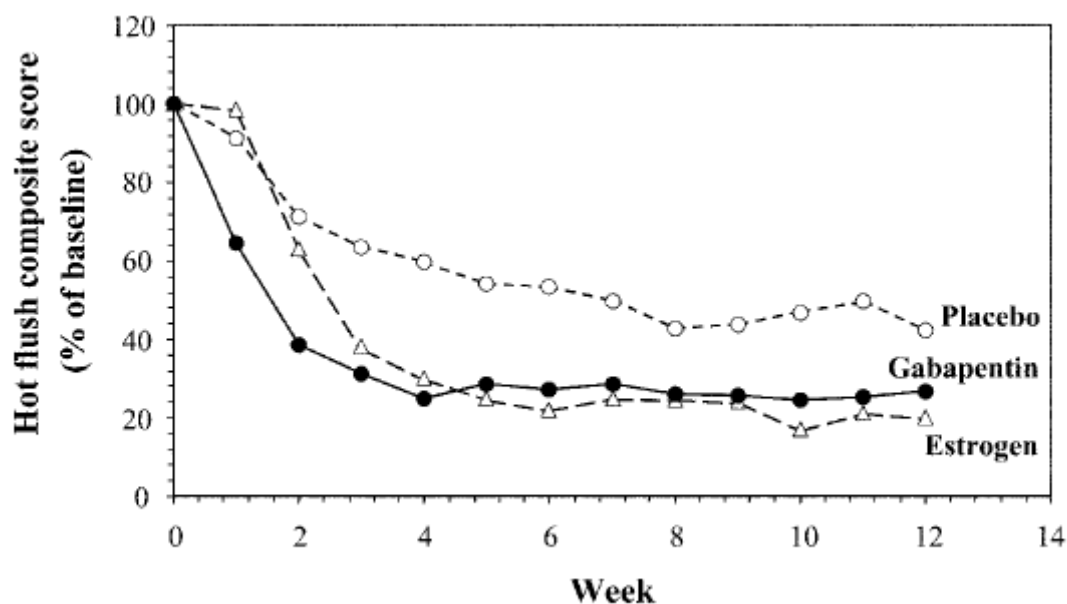


Tabela 1. Número de participantes que experimentaram algum efeito adverso com os tratamentos do estudo (dados originais)

| Adverse Event | Estrogen (n = 20) | Gabapentin (n = 20) | Placebo (n = 20) |
|--|----------------------|------------------------|---------------------|
| Gastrointestinal | 8 | 4 | 5 |
| Joint, extremity, or back pain | 3 | 1 | 1 |
| Headache, dizziness, or disorientation | 5 | 10 | 4 |
| Cold, flu, or allergy | 5 | 7 | 3 |
| Fatigue and weakness | 1 | 0 | 1 |
| Sleep disturbances | 2 | 4 | 1 |
| Weight gain and/or edema | 2 | 2 | 1 |
| Hormonal problems | 2 | 4 | 3 |
| Other | 1 | 2 | 2 |

Conclusões

Os autores concluem que a gabapentina parece ser uma alternativa eficaz ao estrógeno para o tratamento dos "calores" associados ao climatério.

Leitura Sugerida

1. Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321–33.
2. Dennerstein L, Dudley EC, Hopper JL, Guthrie JR, Burger HG. A prospective population-based study of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 351–8.
3. Groeneveld FP, Bareman FP, Barentsen R, Dokter HJ, Drogendijk AC, Hoes AW. Vasomotor symptoms and wellbeing in the climacteric years. *Maturitas* 1996; 23: 293–9.
4. O'Bryant SE, Palav A, McCaffrey RJ. A review of symptoms commonly associated with menopause: implications for clinical neuropsychologists and other health care providers. *Neuropsychol Rev* 2003; 13: 145–52.
5. Vestergaard P, Hermann AP, Stilgren L, Tofteng CL, Sorensen OH, Eiken P, et al. Effects of 5 years of hormonal replacement therapy on menopausal symptoms and blood pressure—a randomized controlled study. *Maturitas* 2003; 46: 123–32.
6. Warren MP, Shortle B, Dominguez JE. Use of alternative therapies in menopause. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2002; 16: 411–48.

Exemplificação da Fórmula

1.

| | |
|--|-----------|
| <i>Gabapentina - cápsulas</i> | |
| Gabapentina..... | 400 mg |
| Excipiente qsp | 1 cápsula |
| M.....cápsulas. | |
| Posologia: inicialmente 1 cápsula ao dia aumentando gradativamente a dose até duas cápsulas três vezes ao dia ou a critério médico. | |

As exemplificações de formulações contidas neste artigo são apresentadas como sugestão, podendo ser modificadas a critério médico.

Farmacologia Resumida

| Fármaco | Gabapentina |
|---|--|
| Classe Terapêutica | Anticonvulsivante. |
| Indicações Principais | <ul style="list-style-type: none"> • Bem-estabelecidas: <ul style="list-style-type: none"> - Crises convulsivas parciais refratárias; - Convulsões tônico-clônicas com generalização secundária; - Dor neuropática (DN); - Como coadjuvante na epilepsia de adultos e crianças maiores de 12 anos, em crises parciais com generalização secundária ou sem ela, que não tenham respondido a tratamentos anteriores. • Não bem-estabelecidas: <ul style="list-style-type: none"> - Transtorno bipolar do humor; - Mania aguda grave (em tratamento combinado); - Estados maníacos moderados (monoterapia); - Ansiedade; - Síndromes neuropáticas dolorosas; - Transtorno esquizoafetivo. |
| Interações Medicamentosas Principais | <p>Álcool e fármacos depressores do sistema nervoso central (SNC): Pode ocorrer um aumento dos efeitos depressores sobre o SNC pelos fármacos.</p> <p>Antiácidos (especialmente os que contêm alumínio e magnésio em sua composição): A administração concomitante de antiácidos com a gabapentina leva a uma redução da sua biodisponibilidade em até 20%. Deve-se respeitar intervalos de duas horas entre as tomadas.</p> |
| Reações Adversas Principais | <p>Mais comuns: ataxia, fadiga, sedação e tontura.</p> <p>Menos comuns: fezes escuras e retidas; calafrios; dor no peito; tosse; depressão; irritabilidade; alterações mentais e de humor; febre; perda de memória; dor ou inchaço nos braços e pernas; dor ou dificuldade para urinar; respiração curta; feridas na garganta; feridas, úlceras ou manchas brancas na boca e lábios; aumento de glândulas; sangramento e contusão não usual; cansaço e fraqueza não usuais.</p> |

| | |
|---------------------------------|---|
| <p>Precauções de Uso</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Existe o relato da ocorrência de sintomas hipomaniacos após a gabapentina ser adicionada ao tratamento com carbamazepina ou lamotrigina em pacientes com epilepsia. • Execução de tarefas que requeiram atenção: a gabapentina pode causar visão turva, visão dupla, instabilidade, vertigem, sonolência e dificuldade de pensamento. Em função disso, o paciente deve ser orientado a certificar-se de como o seu organismo reage ao medicamento antes de dirigir veículos, operar máquinas ou realizar atividades que possam ser perigosas se o estado de alerta, coordenação motora ou pensamento estiverem comprometidos. Tais efeitos são geralmente de intensidade leve a moderada e resolvem-se em aproximadamente duas semanas durante o tratamento continuado. • Interferência em exames laboratoriais: antes de realizar testes de laboratório informar que está em tratamento com a gabapentina, pois alguns resultados de testes podem ser alterados pelo uso do medicamento. • Suspensão do medicamento: a suspensão brusca da gabapentina pode acarretar o retorno das convulsões ou a manifestação mais freqüente das mesmas. O médico poderá ter que reduzir gradualmente a dose do medicamento até a suspensão completa do tratamento. |
|---------------------------------|---|

Referências

1. United States Pharmacopeial Convention; *Drug Information for the Health Care Professional* (USP DI); 20ª edição. p. 1610 – 1612.
2. Silva, Penildon; *Farmacologia*; 5ª edição; Editora Guanabara Koogan; Rio de Janeiro, 1998. p. 349.
3. Martindale; *The Complete Drug Reference*; 33ª edição; Pharmaceutical; Massachusetts, 2002.
4. Aristides, V.P. e col; *Psicofármacos*; 2ª edição; Editora ArtMed; Porto alegre, 2000. p. 125 – 126.
5. Page, C.P.; Curtis, M.J.; Sutter, M.C.; Walker, M.J.^a; Hoffman, B.B.; *Farmacologia Integrada*; 1ª edição; Editora Manole, 1999. p. 118.
6. *Mosby's Drug Consult™*. An Imprint of Elsevier Science. St. Louis, EUA; 2002; pg. 617-622.
7. Korolkovas, A.; França, F.F.C.A. *Dicionário Terapêutico Guanabara*. Edição 2001/2002. Editora Guanabara Koogan. Rio de Janeiro-RJ; p. 3.16.
8. P.R. Vade Mécum; Brasil, 10ª edição; Câmara Brasileira do Livro. São Paulo-SP, 2005.
9. Gabapentina. Disponível em: <http://www.biopsychiatry.com/gabapentin/gabapentin.jpg>. Acesso em 10 de setembro de 2007.
10. Gidal B, Billington R. New and Emerging Treatment Options for Neuropathic Pain. *Am J Manag Care*. 2006; 12(9 Suppl): S269-S278.
11. Goodman & Gilman. *The pharmacological basis of therapeutics*, 11th ed. Bruton, Lazo and Parker editors; Mc Graw Hill Ed. USA, 2006.