

GABAPENTINA E ABSTINÊNCIA ALCÓOLICA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

GABAPENTIN AND ALCOHOL WITHDRAWAL: AN INTEGRATIVE REVIEW

ABSTINENCIA DE GABAPENTINA Y ALCOHOL: UNA REVISIÓN INTEGRADORA

Júlia Alonso Lago Silva¹

Julia Mothé Campos²

Déborah Batista de Carvalho³

Hélcio Serpa de Figueiredo Júnior⁴

RESUMO: Objetivo: Avaliar a eficácia da gabapentina no controle da desordem por consumo de álcool em pacientes adultos. Métodos: Trata-se de um estudo de abordagem qualitativa, por meio de uma revisão integrativa de literatura, no qual as bases de dados utilizadas foram: PubMed, Directory of Open Access Journals (DOAJ) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Os descritores escolhidos, intermediados pelo operador booleano “AND”, para a busca dos artigos nas plataformas foram “efficacy”, “gabapentin” e “alcohol use disorder”. Resultados: Foram selecionados 18 artigos. Desses, 2 estudos não atingiram viabilidade estatística. Os estudos restantes apontaram para a gabapentina sendo capaz de reduzir a síndrome de abstinência e auxiliar na cessação do etilismo. Considerações finais: A gabapentina é uma droga eficaz e segura no controle dos sinais da síndrome de abstinência alcoólica. Os resultados sugerem que além de amenizar a abstinência, o seu uso se associou à redução do consumo de álcool.

1404

Palavras-chave: Gabapentina. Transtorno do consumo de álcool. Eficácia.

ABSTRACT: Objective: To evaluate the effectiveness of gabapentin in the control of alcohol consumption disorder in adult patients. Methods: This is a study with a qualitative approach, through an integrative literature review, in which the databases used were: PubMed, Directory of Open Access Journals (DOAJ) and Virtual Health Library (VHL). The descriptors chosen, mediated by the Boolean operator “AND”, to search for articles on the platforms were “efficacy”, “gabapentin” and “alcohol use disorder”. Results: 18 articles were selected. Of these, 2 studies did not reach statistical feasibility. The remaining studies pointed to gabapentin being able to reduce the withdrawal syndrome and aid in the cessation of alcoholism. Final considerations: Gabapentin is an effective and safe drug in controlling the signs of alcohol withdrawal syndrome. The results indicate that in addition to alleviating abstinence, its use was associated with a reduction in alcohol consumption.

Keywords: Gabapentin. Alcohol consumption disorder. Efficacy.

¹Acadêmica de Medicina, Universidade de Vassouras.

²Acadêmica de Medicina, Universidade de Vassouras.

³Acadêmica de Medicina, Universidade de Vassouras.

⁴Graduado, Universidade de Vassouras.

RESUMEN: Objetivo: Evaluar la efectividad de la gabapentina en el control del trastorno por consumo de alcohol en pacientes adultos. Métodos: Se trata de un estudio con abordaje cualitativo, a través de una revisión integrativa de la literatura, en el que las bases de datos utilizadas fueron: PubMed, Directorio de Revistas de Acceso Abierto (DOAJ) y Biblioteca Virtual en Salud (BVS). Los descriptores elegidos, mediados por el operador booleano “AND”, para buscar artículos en las plataformas fueron “eficacia”, “gabapentina” y “trastorno por consumo de alcohol”. Resultados: se seleccionaron 18 artículos. De estos, 2 estudios no alcanzaron la viabilidad estadística. Los estudios restantes apuntaron a que la gabapentina puede reducir el síndrome de abstinencia y ayudar en el cese del alcoholismo. Consideraciones finales: La gabapentina es un fármaco eficaz y seguro en el control de los signos del síndrome de abstinencia alcohólica. Los resultados indican que además de aliviar la abstinencia, su uso se asoció con una reducción del consumo de alcohol.

Palabras Clave: Gabapentina. Trastorno por consumo de alcohol. Eficiencia.

INTRODUÇÃO

O transtorno relacionado ao consumo abusivo do álcool pertence a uma categoria psiquiátrica que engloba 10 drogas distintas. Dentro de sua fisiopatologia, o consumo dessa substância ativa diretamente o sistema de recompensa cerebral, sendo capaz de causar negligência de outras atividades. As vias de ativação do sistema de recompensa são intensas, burlam comportamentos adaptativos e são variadas, produzindo a sensação de prazer. Como consequência, a abstinência é um efeito sofrido com a parada total ou parcial desse consumo, sendo isso um critério para o seu diagnóstico, somado a dois ou mais dos seguintes sintomas: hiperatividade autonômica, tremor nas mãos, insônia, náuseas e vômitos, alucinações ou ilusões transitórias, agitação psicomotora, ansiedade e/ou convulsões tônico-clônicas generalizadas. Além disso, os sinais e/ou sintomas devem causar sofrimento significativo ou prejuízo em atividades sociais ou profissionais, não podendo ser explicados por nenhuma outra condição médica (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014).

Dados do Ministério da Saúde do Brasil (MS) em 2007 publicados pelo Levantamento Nacional sobre Padrões de Consumo de Álcool na População Brasileira revelam que as bebidas alcólicas se inserem na população ainda na adolescência, sendo as substâncias psicotrópicas mais utilizadas nessa faixa, com padrão predominantemente esporádico (MS, 2007). Aproximadamente, 85 mil pessoas morreram anualmente entre 2013 e 2015 diretamente pelos efeitos do álcool nas américas; dessas mortes, aproximadamente 25% foram no Brasil. A população mais acometida é a de homens entre 50 a 59 anos (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2021).

Os anticonvulsivantes, classe farmacológica em que a gabapentina se localiza, atuam diminuindo as amplitudes das correntes pós-sinápticas inibitórias mediadas pelo receptor GABA ajudando no controle dos sintomas da abstinência (MASON BJ, et al. 2018). A ideia do uso dos anticonvulsivantes é evitar o emprego dos benzodiazepínicos, que podem levar a tolerância cruzada com o álcool e dependência. Dados mais atuais sugerem que drogas como a gabapentina e ácido valpróico podem ter um benefício em pacientes psiquiátricos com síndrome da abstinência alcoólica (LIANG J, OLSEN RW, 2014).

Uma vez que não existe uma abordagem unidirecional tanto farmacológica quanto comportamental no tratamento de pacientes que decidem abandonar o uso do álcool e passam pelo ciclo da abstinência, as abordagens tornam-se dinâmicas e individualizadas, fugindo de manuais e protocolos mecânicos. Ainda, tolerância e segurança da medicação são variáveis importantes no que diz respeito a sua indicação (MASON BJ, et al. 2018). Haja vista isso, o objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia da gabapentina no controle da desordem por consumo de álcool em pacientes adultos.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo de abordagem qualitativa, por meio de uma revisão integrativa de literatura, no qual as bases de dados utilizadas foram: PubMed, Directory of Open Access Journals (DOAJ) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Os descritores escolhidos, intermediados pelo operador booleano “AND”, para a busca dos artigos nas plataformas foram “efficacy”, “gabapentin” e “alcohol use disorder”, sendo possível encontrá-los nos Descritores de Ciências da Saúde (DeCS).

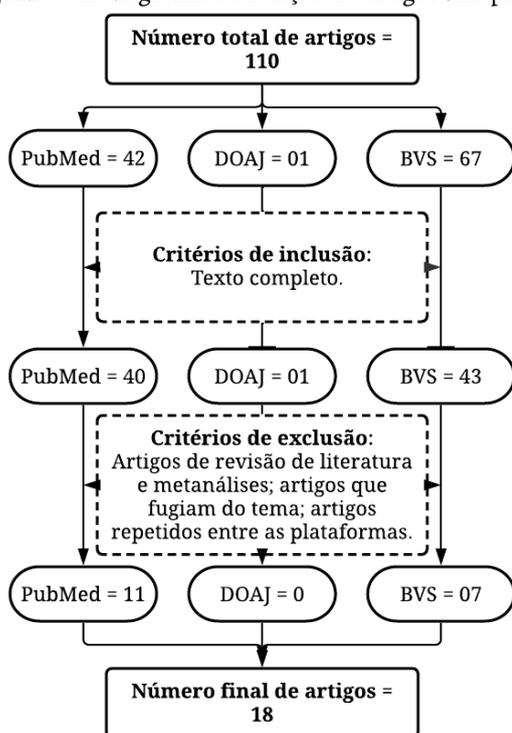
A revisão de literatura foi realizada seguindo as seguintes etapas: estabelecimento do tema; definição dos critérios de inclusão e exclusão; verificação das publicações nas bases de dados; exame das informações encontradas; análise dos estudos encontrados e exposição dos resultados (PEREIRA AS, et al., 2018).

Neste estudo, foram incluídos artigos originais em âmbito experimental (ensaios clínicos, randomizados ou não-randomizados) e observacional (estudos coorte e relatos de caso), sem recorte de tempo. Artigos que tangenciavam o tema, artigos nos quais os descritores não mantinham relação, artigos do tipo revisão de literatura e metanálises, e artigos duplicados entre as plataformas foram excluídos.

RESULTADOS

Foram encontrados 110 artigos com o auxílio dos descritores nas plataformas: 42 do PubMed, 01 do DOAJ e 67 da BVS. A aplicação de critério de inclusão e exclusão selecionou para a composição destes resultados 18 estudos, sendo 11 do PubMed e 07 da BVS.

Figura 1 – fluxograma de seleção de artigos nas plataformas PubMed, DOAJ e BVS.



Fonte: AUTORES, 2022.

Dos 18 artigos estudados, 16 deles encontraram dados que sugeriram que a utilização da gabapentina em pacientes com distúrbios relacionados ao consumo do álcool é eficaz no controle dos sintomas de abstinência e na redução do consumo de álcool dentro do processo de desintoxicação. Dentre esses estudos, a dose da medicação em análise variou de 600 a 1800mg/dia. A gabapentina se associou à redução de sintomas como ansiedade, depressão, compulsão, obsessão e outras alterações do humor, apesar de poder causar graus de sedação. Além disso, esse fármaco agiu atrasando a recaída e diminuindo o desejo por álcool, e parece ser mais eficiente em pacientes com alto grau de dependência química (quadro 1).

Por outro lado, 2 estudos não observaram eficácia no uso da gabapentina, tendo utilizado as doses de 400 e 1200 mg/dias respectivamente. Além disso, 1 estudo relacionou a gabapentina ao aumento do glutamato, e outro à maior segurança dessa droga em comparação aos benzodiazepínicos, segundo o quadro 1.

Quadro 1 – síntese dos resultados obtidos sobre o uso da gabapentina.

N	PRIMEIRO AUTOR (ANO)	EFICÁCIA	DOSE	PRINCIPAIS CONCLUSÕES
1	Anton RF (2007)	Sim	Até 1200 mg/dia	Eficaz em pacientes com grau elevado de abstinência, aumentando os dias sem consumo de álcool.
2	Anton RF (2009)	Sim	1200 mg/dia	Pacientes com grau elevado de dependência alcoólica tiveram maiores dias de abstinência e dias até o consumo pesado.
3	Anton RF (2011)	Sim	1200 mg/dia	A associação da gabapentina à naltrexona reduziu os dias de consumo pesado e o consumo/dia de álcool.
4	Anton RF (2020)	Sim	1200 mg/dia	Eficaz em pacientes com sintomas graves e com alto consumo de álcool.
5	Bates RE (2020)	Sim	>900 mg/dia	A gabapentina é mais segura que os benzodiazepínicos no tratamento de pacientes dependentes de álcool.
6	Bonnet U (2003)	Não	400 mg/dia	Ineficaz em diminuiu a pontuação em score de abstinência de álcool.
7	Brower KJ (2008)	Sim	1500 mg/dia	Atraso do consumo excessivo de álcool no pós-tratamento.
8	Falk DE (2019)	Não	1200 mg/dia	Não houve redução do consumo ou do desejo em pacientes com síndrome de abstinência.
9	Furieri FA (2007)	Sim	600 mg/dia	Diminuição dos sintomas obsessivos-compulsivos e na média de dias de consumo pesado, e aumento dos dias de abstinência.
10	Laska EM (2020)	Sim	1200 mg/dia	Redução da ansiedade, depressão e distúrbios do humor.
11	Li J (2021)	Sim	-----	A gabapentina diminuiu o consumo de álcool e as respostas neuroimunes desencadeados por essa substância.
12	Mason BJ (2009)	Sim	1200 mg/dia	Eficaz no controle do desejo por álcool e melhora na qualidade do sono.
13	Mason BJ (2014)	Sim	1800 mg/dia	Eficaz no controle dos sintomas de abstinência e sintomas associados, como insônia, disforia e comportamento obsessivo.
14	Prisciandaro JJ (2021)	Sim	1200 mg/dia	A gabapentina está associada ao aumento do glutamato.
15	Rentsch CT (2019)	Sim	>1500 mg/dia	Pacientes expostos à gabapentina pontuam menos nos escores do Teste-Consumo de Identificação de Transtornos por Uso de Álcool.
16	Rose M (2020)	Sim	1200 mg/dia	Houve redução dos sintomas de abstinência e aumento na probabilidade de dias sem consumo de álcool.
17	Schacht JP (2011)	Sim	1200 mg/dia	Pacientes com grau elevado de dependência alcoólica respondem melhor ao tratamento.
18	Stock CJ (2013)	Sim	1200 mg/dia	A gabapentina se associou menos à sedação e causou maior redução do desejo por álcool.

Fonte: AUTORES, 2022.

DISCUSSÃO

A Food and Drug Administration (FDA), agência reguladora ligada à saúde nos Estados Unidos, recomenda alguns medicamentos no tratamento de pacientes com síndrome da abstinência alcoólica (SAA), como a naltrexona, dissulfiram e acamprosato. Essa recomendação também inclui o uso do topiramato e da gabapentina, dois

anticonvulsivantes, para pacientes que preferiam essas drogas ou que não sejam capazes de tolerar outras medicações (KRANZLER HR, et al., 2019).

Anton RF, et al. conduziu quatro estudos englobando a utilização da gabapentina em pacientes com distúrbio do consumo do álcool nos anos de 2007, 2009, 2011 e 2020. Em todos seus ensaios, a medicação demonstrou eficácia em uma dose diária de 1200 mg. Esses pacientes foram avaliados em seus dias de consumo excessivo de álcool e na quantidade de dias de abstinência, onde observou-se um resultado positivo principalmente naqueles cuja dependência era maior. Os dias de consumo excessivo foram menores, e os dias totais de abstinência foram 13,8% maiores. A medicação causou vertigem nos tratados, mas isso não interferiu em sua eficácia (Anton RF, et al., 2020).

Ainda, Anton RF, et al. (2009) avaliou a associação entre o flumazenil intravenoso e gabapentina oral. O emprego combinado dessas medicações gerou um maior porcentagem de dias de abstinência dentre os dias totais de tratamento, e um maior intervalo entre os dias de consumo excessivo de álcool. O efeito dessa abordagem durou até 2 meses após o término do tratamento. Novamente, respostas mais enérgicas à combinação medicamentosa foi vista na parcela do grupo onde a dependência ao álcool era maior. Em analogia, a combinação gabapentina-naltrexona se mostrou mais eficaz no controle do consumo e sintomas do que a naltrexona isolada, esses efeitos são revertidos quando a gabapentina é descontinuada (ANTON RF, et al., 2009).

1409

Apesar da dificuldade em subclassificar pacientes com SAA para um ideal tratamento, Bates RE, et al. (2020) montou grupos de pacientes hospitalizados com o intuito de descontinuar o uso do álcool, comparando a eficácia da gabapentina versus benzodiazepínicos. O emprego destes últimos ainda é questionado, devido ao risco de tolerância cruzada e vício, e os efeitos da gabapentina mostraram-se mais seguros e maiores numa dose mínima de 900 mg. O tempo de internação dos pacientes que receberam a gabapentina foi inferior, e suas pontuações no Clinical Institute Withdrawal Assessment foi, em média, 2,2 pontos a menos do que as do grupo dos benzodiazepínicos.

Como qualquer outro tratamento medicamentoso, o controle da SAA pode ser influenciado pela dosagem das medicações sintomáticas. Bonnet U (2003) acrescentou 400 mg de gabapentina a dosagens relativas de clometiazol e não conseguiu encontrar dados significativos que defendessem essa combinação. Ainda que segura, essa junção de drogas não reduziu a pontuação na escala de sintomas e nem auxiliou na redução da dosagem de clometiazol. Ambas as medicações desencadearam efeitos colaterais subjetivos.

Contudo, mesmo em uma dosagem de 1200 mg/dia, Falk DE, et al. (2019) não somou resultados com significância estatística. Nesse estudo, a gabapentina não aumentou a porcentagem de pacientes que ficam dias sem consumir excessivamente o álcool. Como resultado secundário, não houve controle dos sintomas diretos da abstinência e de outros acometimentos psiquiátricos concomitantes, como ansiedade e depressão. Foram comuns efeitos adversos como sono excessivo, vertigem e fadiga. Uma grande diferença estudada por esses autores é que a população em questão possuía nível de exposição à gabapentina inferior.

Por outro lado, acredita-se que 1200 mg de gabapentina diariamente, em pacientes os quais suas características clínicas e sociais indicam prováveis bons respondedores ao tratamento, reduza a variação de dias de bebida excessiva e número de bebidas por semana. Esse possível subgrupo de pacientes bons respondedores inclui aqueles com baixa incidência de ansiedade e depressão, ou de outros transtornos do humor, avidez motora e bom comportamento cognitivo. A coleta desses dados é essencial para o avanço na construção de um tratamento individualizado (LASKA EM, et al., 2020) (HOU J, et al., 2015).

Para Prisciandaro JJ, et al. (2021) os efeitos benéficos da gabapentina são consequência direta do seu aumento da concentração dos níveis de GABA e glutamato no córtex cingulado anterior dorsal. Quanto maior a concentração do neurotransmissor inibitório, glutamato, maior os dias de abstinência dos indivíduos dependentes, e menor a concentração de GABA. O oposto ocorreu naqueles cujo consumo foi igual ao do pré-tratamento ou naqueles cujo consumo foi levemente inferior. Além disso, espera-se que futuramente, o glutamato possa funcionar como um medidor da resposta ao tratamento com drogas glutamatérgicas.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A gabapentina é uma droga eficaz no controle dos sinais da síndrome de abstinência alcoólica. A sua indicação é segura e dentre os maiores beneficiados estão aqueles com sintomas mais veementes. Ao que se indica, sua dosagem mínima para obter efeito é de 900 mg. Os resultados indicaram que além de amenizar a abstinência, o seu uso se associou a redução do consumo de álcool bem como de suas variáveis, como dias sem consumo, dias de consumo excessivo e quantidade consumida de álcool.

Por ser uma droga instituída na política nacional de medicações essenciais, a gabapentina é de fácil acesso para a população em uso do Sistema Único de Saúde (SUS) e

pode ser defendida em território nacional. Novos estudos, que englobem subpopulações de pacientes com distúrbios de consumo do álcool, como aqueles mais resistentes ou com menos sintomas, devem ser estimulados, uma vez que há interferência na dosagem ou eficácia dessa droga.

REFERÊNCIAS

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5. Porto Alegre: Artmed, 2014; 948p.

ANTON, R.F. et al; Efficacy of a combination of flumazenil and gabapentin in the treatment of alcohol dependence: relationship to alcohol withdrawal symptoms. *J Clin Psychopharmacol*, 2009;29(4):334-42.

ANTON, R.F. et al; Efficacy of Gabapentin for the Treatment of Alcohol Use Disorder in Patients With Alcohol Withdrawal Symptoms: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*, 2020;180(5):728-736.

ANTON, R.F. et al; Gabapentin combined with naltrexone for the treatment of alcohol dependence. *Am J Psychiatry*, 2011;168(7):709-17.

BATES, R.E. et al; Retrospective Analysis of Gabapentin for Alcohol Withdrawal in the Hospital Setting: The Mayo Clinic Experience. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*, 2020;4(5):542-549.

BONNET, U. et al; Treatment of acute alcohol withdrawal with gabapentin: results from a controlled two-center trial. *J Clin Psychopharmacol*, 2003;23(5):514-9.

BROWER, K.J. et al; A randomized double-blind pilot trial of gabapentin versus placebo to treat alcohol dependence and comorbid insomnia. *Alcohol Clin Exp Res*, 2008;32(8):1429-38.

FALK, D.E. et al; Gabapentin Enacarbil Extended-Release for Alcohol Use Disorder: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multisite Trial Assessing Efficacy and Safety. *Alcohol Clin Exp Res*, 2019;43(1):158-169.

FURIERI, F.A. ; NAKAMURA-PALACIOS, E.M.; Gabapentin reduces alcohol consumption and craving: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*, 2007;68(11):1691-700.

HOU, J. et al; Subgroup Identification in Personalized Treatment of Alcohol Dependence. *Alcohol Clin Exp Res.*, 2015;39(7):1253-9.

KRANZLER, H.R. et al; A meta-analysis of the efficacy of gabapentin for treating alcohol use disorder. *Addiction.*, 2019;114(9):1547-1555.

LASKA, E.M. et al; Gabapentin Enacarbil Extended-Release Versus Placebo: A Likely Responder Reanalysis of a Randomized Clinical Trial. *Alcohol Clin Exp Res*, 2020;44(9):1875-1884.

LI, J. et al; Gabapentin Reduces Alcohol Intake in Rats by Regulating NF- κ B Signaling Pathway Via PPAR γ . Alcohol Alcohol, 2021;60-65.

LIANG, J. ; OLSEN, R.W. Alcohol use disorders and current pharmacological therapies: the role of GABA(A) receptors. Acta Pharmacol Sin., 2014;35(8):981-93.

MASON, B.J. et al; Gabapentin for the treatment of alcohol use disorder. Expert Opin Investig Drugs, 2018;27(1):113-124.

MASON, B.J. et al; Gabapentin treatment for alcohol dependence: a randomized clinical trial. JAMA Intern Med, 2014;174(1):70-7.

MASON, B.J. et al; Proof-of-concept human laboratory study for protracted abstinence in alcohol dependence: effects of gabapentin. Addict Biol, 2009;14(1):73-83.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. I National Survey on Alcohol Consumption Patterns in The Brazilian Population. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relatorio_padroes_consumo_alcool.pdf. Acessado em: 12 de março de 2022.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Cerca de 85 mil mortes a cada ano são 100% atribuídas ao consumo de álcool nas Américas, constata estudo da OPAS/OMS. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/12-4-2021-cerca-85-mil-mortes-cada-ano-sao-100-atribuidas-ao-consumo-alcool-nas-americas> HYPERLINK
"https://www.paho.org/pt/noticias/12-4-2021-cerca-85-mil-mortes-cada-ano-sao-100-atribuidas-ao-consumo-alcool-nas-americas" HYPERLINK
"https://www.paho.org/pt/noticias/12-4-2021-cerca-85-mil-mortes-cada-ano-sao-100-atribuidas-ao-consumo-alcool-nas-americas" HYPERLINK
"https://www.paho.org/pt/noticias/12-4-2021-cerca-85-mil-mortes-cada-ano-sao-100-atribuidas-ao-consumo-alcool-nas-americas" 4-2021-cerca-85-mil-mortes-cada-ano-sao-100-atribuidas-ao-consumo-alcool-nas-americas. Acessado em: 25 de maio de 2022.

PEREIRA, A.S. et al; Metodologia da pesquisa científica. Santa Maria: Universidade Federal de Santa Maria, 2018; 119p.

PRISCIANDARO, J.J. et al; Effects of Gabapentin on Dorsal Anterior Cingulate Cortex GABA and Glutamate Levels and Their Associations With Abstinence in Alcohol Use Disorder: A Randomized Clinical Trial. Am J Psychiatry, 2021;178(9):829-837.

RENTSCH, C.T. et al; Association Between Gabapentin Receipt for Any Indication and Alcohol Use Disorders Identification Test-Consumption Scores Among Clinical Subpopulations With and Without Alcohol Use Disorder. Alcohol Clin Exp Res, 2019;43(3):522-530.

ROSE, M. Gabapentin reduced drinking in patients with alcohol use disorder and alcohol withdrawal symptoms. Ann Intern Med, 2020;173(2):JC5.

SCHACHT, J.P. et al; Neurocognitive performance, alcohol withdrawal, and effects of a combination of flumazenil and gabapentin in alcohol dependence. Alcohol Clin Exp Res, 2011;35(11):2030-8.

STOCK, C.J. et al; Gabapentin versus chlordiazepoxide for outpatient alcohol detoxification treatment. *Ann Pharmacother*, 2013;47(7-8):961-9.