

- S1 **Tratamiento da dor pós-operatória**
Dr. Samir Hussem Salem
- S5 **Por que prescrever Bupropiona?**
Profa. Dra. Carmita H. N. Abdo
- S13 **Lumbago: Razões para prescrever anti-inflamatório ou analgésico**
Dr. Anderson Alves Dias
- S16 **Gonartrose**
Dr. Leonardo Franco Pinheiro Gaia
- S20 **Entesopatia do calcâneo**
Dr. Leonardo Franco Pinheiro Gaia
- S23 **Insônia no idoso**
Dra. Sônia Maria Guimarães Pereira Togeiro
- S32 **Impacto da Insônia na rotina diária**
Dra. Rosa Hasan
- S41 **A evolução da Bupropiona (extended release) XL**
José Cássio do Nascimento Pitta
- S47 **Consenso. A Jornada do paciente com transtorno bipolar: do diagnóstico até o tratamento adequado**
Dra. Laura Santos Silva
- S55 **O uso do lítio como um estabilizador eficaz no tratamento do Transtorno Bipolar**
Dr. Luis Felipe de Oliveira Costa
- S60 **Vivendo no Limiar - 1a edição**
Dr. Juliano Voltarelli Franco da Silva, Dr. Felipe Aubin
- S69 **Vivendo no Limiar - 2a edição**
Profª Drª Carmita H. N. Abdo, Dra. Célia Roesler
- S77 **Movimento e Dor no Idoso: uma abordagem eficiente**
Dr. Julian Rodrigues Machado
- S81 **Insônia e risco cv: importância do sono de qualidade**
Dr. André Astete da Silva
- S84 **Manejo do limiar da dor no paciente depressivo-ansioso**
Dra. Sonia Maria Motta Palma, Vinicius Fernandes de Freitas
- S88 **A quetiapina é eficaz no tratamento da agitação associada à demência em pacientes institucionalizados**
Dr. Pedro Daniel Katz
- S91 **Guia breve de diagnóstico e tratamento: Ansiedade e depressão em atenção primária**
- S103 **O tratamento da insônia com zolpidem**
Dr. Kalil Duailibi
- S113 **Revisão sistemática sobre o uso de zolpidem para o tratamento de transtornos neurológicos**
Dra. Ana Carolina Rodrigues Aguilar
- S117 **Eficácia e segurança do Zolpidem no tratamento do transtorno de insônia**
Xiang T, Cai Y, Hong Z, Pan J.
- S121 **Resultados de eficácia e segurança com Zolpidem**
- S124 **Razões para Prescrição: Levodopa & Pramipexol no Tratamento da Doença de Parkinson**
Dr. Egberto Reis Barbosa
- S130 **Aripiprazol no contexto do tratamento do transtorno bipolar**
Dr. Amaury Cantillino

Medicina Interna

de México

Editor fundador

Manuel Ramiro Hernández

Coeditores

Enrique Nieto Ramírez

Eduardo Aguirre Alanís

La revista **Medicina Interna de México** es una publicación continua, independiente, de artículos originales, revisiones y casos clínicos editada por un grupo de médicos internistas con especialidad en las distintas ramas de la medicina interna. Editor responsable: Enrique Nieto R. Reserva de Título de la Dirección General del Derecho de Autor (SEP) número 04-2021060918445800-203. Certificado de Licitud de Título número 11967 y Certificado de Licitud de Contenido de la Comisión Calificada a de Publicaciones y Revistas Ilustradas (SeGob) número 8375. Publicación indizada en Periódica (<http://dgb.unam.mx/periodica/html>), en el Directorio de Revistas Latindex (<http://www.latindex.org>) y en la Base de Datos Internacional de EBSCO.

Editada y producida por **Edición y Farmacia SA de CV** (Nieto Editores®). Av. Chamizal 97, Colonia La Trinidad, Texcoco 56130, Estado de México.
E-mail: articulos@nietoeditores.com.mx

El contenido de los artículos firmados es responsabilidad de sus autores. Todos los derechos están reservados de acuerdo con la Convención Latinoamericana y la Convención Internacional de Derechos de Autor. Ninguna parte de esta revista podrá ser reproducida por ningún medio, incluso electrónico, ni traducida a otros idiomas, sin autorización de sus editores.

Medicina interna de México es una publicación continua, de acceso abierto a todos los médicos internistas y especialistas en las ramas de la medicina interna. No se cobra a los autores por publicar. Su historial, antecedentes de continuidad y aparición en las bases de datos de Scielo, CrossReference y reportada en Scimago avalan su seriedad por ser arbitrada por pares reconocidos.

www.medicinainterna.org.mx

Medicina Interna

de México

Volumen 38, Suplemento 1, 2022

CONTEÚDO

- S1 Tratamento da dor pós-operatória**
Dr. Samir Hussem Salem
- S5 Por que prescrever Bupropiona?**
Profª. Dra. Carmita H. N. Abdo
- S13 Lumbago: Razões para prescrever anti-inflamatório ou analgésico**
Dr. Anderson Alves Dias
- S16 Gonartrose**
Dr. Leonardo Franco Pinheiro Gaia
- S20 Entesopatia do calcâneo**
Dr. Leonardo Franco Pinheiro Gaia
- S23 Insônia no idoso**
Dra. Sônia Maria Guimarães Pereira Togeiro
- S32 Impacto da insônia na rotina diária**
Dra. Rosa Hasan
- S41 A evolução da Bupropiona (extended release) XL**
José Cássio do Nascimento Pitta
- S47 Consenso. A jornada do paciente com transtorno bipolar: do diagnóstico até o tratamento adequado**
Dra. Laura Santos Silva
- S55 O uso do lítio como um estabilizador eficaz no tratamento do Transtorno Bipolar**
Dr. Luis Felipe de Oliveira Costa
- S60 Vivendo no Limiar - 1ª edição**
Dr. Juliano Voltarelli Franco da Silva, Dr. Felipe Aubin
- S69 Vivendo no Limiar - 2ª edição**
Profª Drª Carmita H. N. Abdo, Dra. Célia Roesler
- S77 Movimento e Dor no Idoso: uma abordagem eficiente**
Dr. Julian Rodrigues Machado
- S81 Insônia e risco cv: importância do sono de qualidade**
Dr. André Astete da Silva
- S84 Manejo do limiar da dor no paciente depressivo-ansioso**
Dra. Sonia Maria Motta Palma, Vinicius Fernandes de Freitas
- S88 A quetiapina é eficaz no tratamento da agitação associada à demência em pacientes institucionalizados**
Dr. Pedro Daniel Katz

- S91 Guia breve de diagnóstico e tratamento: Ansiedade e depressão em atenção primária**
- S103 O tratamento da insônia com zolpidem**
Dr. Kalil Duailibi
- S113 Revisão sistemática sobre o uso de zolpidem para o tratamento de transtornos neurológicos**
Dra. Ana Carolina Rodrigues Aguilar
- S117 Eficácia e segurança do Zolpidem no tratamento do transtorno de insônia**
Xiang T, Cai Y, Hong Z, Pan J.
- S121 Resultados de eficácia e segurança com Zolpidem**
- S124 Razões para Prescrição: Levodopa & Pramipexol no Tratamento da Doença de Parkinson**
Dr. Egberto Reis Barbosa
- S130 Aripiprazol no contexto do tratamento do transtorno bipolar**
Dr. Amaury Cantilino

<https://doi.org/10.24245/mim.v38iS1.7973>

Tratamento da dor pós-operatória

Dr. Samir Hussem Salem

Historicamente, a terapia contra a dor tem uma prioridade médica insuficiente e, conseqüentemente, uma fiscalização e uma gestão ineficazes¹. Além disso, tal situação proporciona incômodo aos pacientes, aumentando desde a incidência da dor crônica pós-cirúrgica até a morbidade pós-operatória¹.

O constante avanço na medicina, agregado à evolução tecnológica e ao progresso dos conhecimentos sobre a fisiologia humana, têm possibilitado a ampliação das áreas cirúrgicas e de suas novas técnicas invasivas de pequeno, médio e grande portes². Existem diferentes categorias de analgesia (com técnicas recentes) para a contenção da dor após as operações¹.

Mais de 80% dos pacientes submetidos a um procedimento cirúrgico apresentam dor no pós-operatório imediato e aproximadamente 75% daqueles com dor pós-operatória descrevem sua intensidade como moderada, grave ou extrema^{3,4}. Evidências sugerem que menos da metade dos pacientes que se submetem à cirurgia relatam adequado alívio da dor pós-operatória³.

Quando tratada inadequadamente, a dor pós-operatória afetar negativamente a qualidade de vida, a função e a recuperação funcional, aumentando os riscos de complicações pós-cirúrgicas e de dor pós-cirúrgica persistente⁵.

O controle da dor no pós-operatório em pacientes idosos é difícil devido às comorbidades associadas, especialmente o diabetes *mellitus* e a hipertensão arterial. Medicamentos para o controle da dor após a alta hospitalar, se possível, não devem agravar as comorbidades ou produzir interação com os demais fármacos em uso. Os opioides são usados devido à pequena incidência de interação medicamentosa. Quando são necessárias doses maiores, podem ocorrer náuseas, vômitos, sedação

Ortopedista e traumatologista pelo Hospital Estadual do Ipiranga – SUS – SP. Especialista em cirurgia de ombro e cotovelo pelo Instituto do Ombro e Cotovelo – NAEON de SP. Membro titular da Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia – SBOT • Membro titular da Sociedade Brasileira de Cirurgia de Ombro e Cotovelo – SBCOC. Membro da Sociedade Latino-Americana de Ombro e Cotovelo.

Recebido: 20 de Junho de 2022

Aceito: 20 de Julho de 2022

Correspondência
equipemedica@mpgrupo.com.br

Este artigo deve ser citado como:
Hussem Salem S. Tratamento da dor pós-operatória. Med Int Méx. 2022; 38 (Supl. 1): S1-S4.

e obstipação. Nesse caso, para maiores eficácia e segurança em seu uso, as doses e os intervalos entre elas devem ser adequados⁴⁻⁶.

Controlar a dor pós-operatória em regime ambulatorial apresenta certas dificuldades, pois a intensidade da dor pode variar, competindo apenas ao paciente adequar a ingestão dos analgésicos em função da intensidade da dor que ele sente. Muitas vezes esses indivíduos, com medo dos efeitos adversos dos fármacos, especialmente dos opioides, preferem sentir dor a tomar os analgésicos e, assim, acabam tendo sua recuperação pós-operatória comprometida pelas complicações resultantes da dor inadequadamente controlada. Tal condição pode agravar o estado de saúde pela manutenção da imobilidade inerente ao procedimento cirúrgico⁹.

Os fármacos administrados com o intuito de controlar a dor podem causar efeitos adversos muitas vezes mais prejudiciais que a própria dor, especialmente nos idosos. Isso ocorre por causa das doenças de que esses pacientes podem ser portadores e das interações com os fármacos empregados para o tratamento das afecções concomitantes^{9,10}. A combinação tramadol 37,5 mg + paracetamol 325 mg visa a obter maior eficácia pela potencialização do efeito analgésico dos fármacos componentes da associação, com menor incidência de efeitos adversos^{9,10}.

O cloridrato de tramadol, um análogo 4-fenil-piperidina sintético da codeína, é um fármaco analgésico de ação central, que apresenta baixa afinidade pelos receptores opioides μ , utilizado principalmente no tratamento de dores moderadas. A inibição da recaptção de serotonina e noradrenalina bloqueia os impulsos nociceptivos em nível espinhal, promovendo contribuição significativa à ação analgésica dessa droga¹¹.

Em um estudo realizado com pacientes no pós-operatório de cirurgia ortopédica, a associação

tramadol + paracetamol foi usada em média durante $15 \pm 7,1$ dias. A necessidade do analgésico foi maior nos indivíduos submetidos a cirurgias ortopédicas ($17,5 \pm 7,9$ dias de uso da combinação) em comparação com aqueles que passaram por cirurgias traumatológicas ($11,7 \pm 5,1$ dias de utilização da associação). Porém, nessa avaliação, alguns pacientes também receberam, por via oral, um anti-inflamatório não hormonal (AINH), de acordo com a indicação do cirurgião frente à extensão do trauma operatório, por 2 ou 3 dias. Nos primeiros 5 dias, os pacientes faziam uso de quatro a seis comprimidos da associação tramadol + paracetamol ao dia¹².

Nos indivíduos submetidos a procedimentos de maior porte, como artroplastias de quadril e joelho, foram necessários seis comprimidos ao dia por um período maior, enquanto os pacientes que passaram por intervenções de menor porte necessitaram de dois a quatro comprimidos ao dia. A exigência da associação tramadol + paracetamol diminuiu com o passar dos dias, independentemente do tipo do procedimento cirúrgico¹².

Em outra avaliação, foi comprovado que o paciente que apresenta qualquer nível de dor pode estar suscetível a alterações respiratórias, hemodinâmicas, metabólicas e do sono, além de apresentar desgastes físicos, fadiga e outras condições similares. Essa situação deixa o indivíduo mais instável e, conseqüentemente, aumenta os consumos energético e proteico, além de reduzir o volume respiratório. Caso essa dor não seja controlada, pode acarretar prejuízos maiores para o paciente, como: arritmias cardíacas, atelectasias, pneumonias e depleção proteica calórica, entre outros. Além de causar um receio maior no paciente ao se locomover, esse cenário diminui a movimentação e a deambulação precoces e, por conseguinte, favorece o aparecimento de doenças circulatórias, como a trombose¹³.

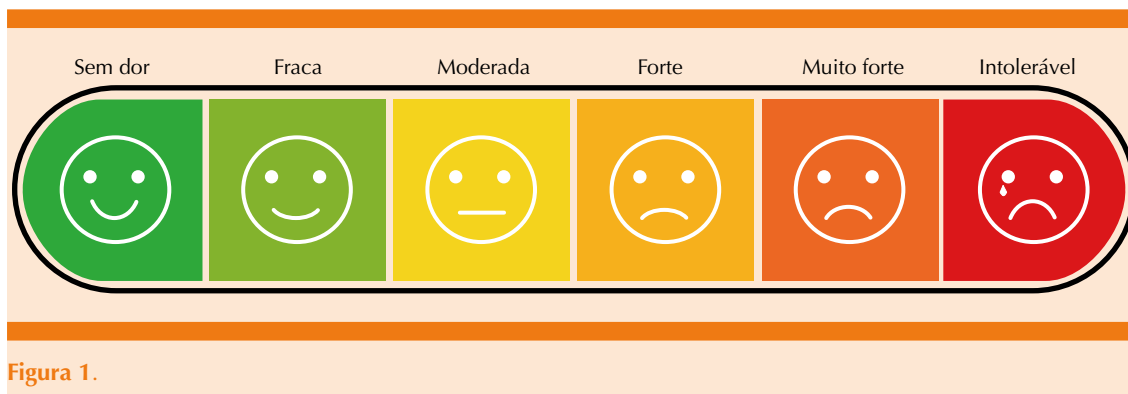


Figura 1.

Outro ponto significativo é a fase pré-operatória, sempre levando em consideração que a administração de analgésicos contribui consideravelmente para a redução da ansiedade na etapa referida. Nesse estágio, o paciente se encontra mais instável emocionalmente, o que pode interferir no procedimento e na sua recuperação, tanto na parte imunológica quanto na física¹⁴.

CONCLUSÃO

Portanto, não se deve negligenciar a descrição do paciente na avaliação da dor, seja com relação ao padrão, à intensidade ou à sua natureza, pois somente ele poderá retratar com fidelidade como a dor é sentida. A administração de opioides com grande eficácia para combater as dores moderadas a intensas, como o caso da molécula tramadol isolada ou associada com paracetamol, é comumente utilizada em pós-operatórios para garantir o tratamento adequado aos pacientes. Nesse contexto, as **escalas** também tendem a ajudar na eficácia das intervenções, assim como no grau de alívio obtido pela terapia¹⁵.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Almeida MCS, Locks GF, Gomes HP, Brunharo GM, Kauling ALC. Analgesia pós-operatória: comparação entre infusão contínua de anestésico local e opioide via cateter peridural e infusão contínua de anestésico local via cateter na ferida operatória. *Rev. Bras. Anesthesiol.* 2011;61(3):293-303.
2. Barros GAM, LEMONICA L. Considerações sobre analgesia controlada pelo paciente em hospital universitário. *Rev Bras de Anesthesiol.* 2003;53(1):69-75.
3. Apfelbaum JL, Chen C, Mehta SS, Gan TJ. Postoperative pain experience: Results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged. *Anesth Analg.* 2003 Aug;97(2):534-40, table of contents.
4. Gan TJ, Habib AS, Miller TE, White W, Apfelbaum JL. Incidence, patient satisfaction, and perceptions of postsurgical pain: Results from a US national survey. *Curr Med Res Opin.* 2014 Jan;30(1):149-60.
5. Kehlet H, Jensen T, Woolf C. Persistent postsurgical pain: Risk factors and prevention. *Lancet.* 2006 May 13;367(9522):1618-25.
6. Stubhaug A, Grimstad J, Breivik H. Lack of analgesic effect of 50 and 100 mg oral tramadol after orthopaedic surgery: a randomized, double-blind, placebo and standard active drug comparison. *Pain.* 1995;62(1):111-8.
7. Kalso E, Edwards JE, Moore AR, McQuay HJ. Opioids in chronic non-cancer pain: systematic review of efficacy and safety. *Pain.* 2004;112(3):372-80.
8. Chaves LD, Pimenta CA. Postoperative pain control: comparison of analgesic methods. *Rev Lat Am Enferm - Rev Lat Am Enfermagem.* 2003;11(2):215-9.
9. Mahowald ML, Singh JA, Majeski P. Opioid use by patients in an orthopedics spine clinic. *Arthritis Rheum.* 2005;52(1):312-21.
10. Sousa CF, Alves Neto O. Perfil do manuseio da dor no Hospital das Clínicas de Goiânia. *Rev Dor.* 2009;10(3):231-5.
11. Altunkaya H, Ozer Y, Kargi E, Ozkocak I, Hosnuter M, Demirel CB, et al. The postoperative analgesic effect of tramadol when used as subcutaneous local anesthetic. *Anesth Analg.* 2004 Nov;99(5):1461-4; table of contents.
12. Guérios TR. Association of tramadol and paracetamol for out patient postoperative analgesia in elderly patients submitted to orthopedic surgeries. *Rev Dor. São Paulo,* 2010 out-dez;11(4):309-12.

13. Garcia MJ. Protocolos em Analgesia Pós-Operatória. Lisboa: Permanyer Portugal; 2006.
14. Gonçalves KKN, Silva JI, Gomes ET, Pinheiro LLS, Figueiredo TR, Bezerra SMMS. Ansiedade no período pré-operatório de cirurgia cardíaca. Rev Bras Enferm. 2016;69(2):397-03.
15. Sociedade Brasileira para o Estudo da Dor (SBED). Hospital sem dor diretrizes para implantação da dor como 5º sinal vital. [Internet]. São Paulo: SBED; [s.d.]. Disponível em: <https://sbed.org.br/5o-sinal-vital/>. Acesso em: junho de 2021.

Agradecimentos: pela revisão dos aspectos químicos e farmacológicos das moléculas, agradecemos à:

Jaqueline Pereira da Costa Salem
Farmacêutica CRF/MG: 44.72

<https://doi.org/10.24245/mim.v38iS1.7974>

Por que prescrever Bupropiona?

Profa. Dra. Carmita H. N. Abdo

ABSTRACT

Bupropion is an antidepressant thought to work through effects on norepinephrine and dopamine. It was first marketed in the USA in 1989 as a thrice-daily immediate-release preparation. This was followed in 1996 by twice-daily sustained-release and, most recently in 2003, by once-daily extended-release preparations. Its clinical efficacy for treating depression is equivalent to that of other antidepressants. In addition, the extended-release preparation has been shown to be effective for treating geriatric depression and depression characterized by reduced energy, pleasure and interest, and for preventing recurrence of seasonal affective disorder. Favorable aspects of its side-effect profile include low likelihood of somnolence, sexual dysfunction and weight gain. This review provides a history of the evolution of bupropion in its three formulations, with an emphasis on the efficacy and tolerability of the extended-release preparation.

COMENTÁRIO MÉDICO

A depressão é a principal causa de incapacitação na atualidade. Alguns esquemas de tratamento medicamentoso apresentam menor conveniência e pior adesão quando consideradas múltiplas doses diárias, por exemplo.

Nesse contexto, o desenvolvimento de bupropiona de liberação prolongada (XL), com formulação de uma tomada diária (24 horas), para o tratamento de depressão em adultos, resulta da evolução da apresentação de bupropiona de liberação imediata (IR), de três ingestões diárias, e da versão de liberação estendida (SR), em que eram necessárias duas doses diárias. A posologia de uma vez ao dia da opção XL permite melhor adesão e continuidade do tratamento. A eficácia

Psiquiatra, Professora do Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Coordenadora do Programa de Estudos em Sexualidade (ProSex) do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da FMUSP. Presidente da Associação Brasileira de Estudos em Medicina e Saúde Sexual (ABEMSS). Bupropion extended-release for depressive disorders Jefferson JW Expert Rev Neurother. 2008 May;8(5):715-22.

Recebido: 20 de Junho de 2022

Aceito: 20 de Julho de 2022

Correspondência

equipemedica@mpgrupo.com.br

Este artigo deve ser citado como:

H. N. Abdo C. Por que prescrever Bupropiona? Med Int Méx. 2022; 38 (Supl. 1): S5-S12.

similar à das demais classes de antidepressivos é outro atrativo: a preparação de liberação prolongada demonstrou ser eficaz nos tratamentos da depressão geriátrica e da depressão caracterizada pelas reduções da energia, do prazer e do interesse, além de prevenir a recorrência do transtorno afetivo. As baixas probabilidades de sonolência, disfunção sexual e ganho de peso são seus diferenciais.

Assim, por ser mais conveniente e confortável, a bupropiona XL facilita a adesão, reduz a recaída do episódio depressivo e o custo do tratamento para o paciente.

ESTUDO NA ÍNTEGRA DISPONÍVEL ATRAVÉS DO SAC.

1. HISTÓRICO DO USO DA BUPROPIONA

A bupropiona pertence à classe dos inibidores da recaptação de norepinefrina e dopamina (IRND). Está indicada para o tratamento de transtorno depressivo,¹⁻⁴ na prevenção de recaídas e recorrências de episódios depressivos após resposta inicial satisfatória.⁵

Tem sido prescrita em associação com inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRSs) para potencializar o efeito antidepressivo,^{3,6-8} com estabilizadores do humor e antipsicóticos atípicos para depressão psicótica ou resistente ao tratamento⁹ e com mirtazapina para sintomas residuais de depressão.¹⁰

2. INDICAÇÃO ATUAL DA BUPROPIONA PARA DEPRESSÃO E, PRINCIPALMENTE, PARA DEPRESSÃO ATÍPICA

A bupropiona é um antidepressivo atípico (por significativa ausência de atividade serotoninérgica) disponível há mais de 30 anos.^{11,12} Foi desenvolvida inicialmente para aumentar a segurança e a tolerabilidade dos antidepressivos já

existentes.¹³ Resultados de metanálise sustentam a superioridade da bupropiona em relação ao placebo, e a maioria dos estudos *head-to-head* mostrou eficácia equivalente no tratamento da depressão e o papel terapêutico em diferentes populações.⁴

Também foi demonstrado que bupropiona exerce efeitos mais robustos do que o placebo sobre anedonia,^{14,15} fadiga, motivação e concentração em pacientes deprimidos.¹⁶ Na depressão com “características melancólicas” associadas à resposta insuficiente ou parcial aos antidepressivos, o tratamento é eficaz pela adição de bupropiona.¹⁷ Na depressão atípica, há evidências de que bupropiona melhora o estado de alerta,^{2,18} apresenta menos sintomas residuais de sonolência e fadiga e menores probabilidades de disfunção sexual e ganho de peso.¹⁹⁻²¹

A bupropiona ainda pode ser associada a ISRSs para potencializar o efeito antidepressivo em respondedores parciais.^{4,9,22}

3. MECANISMO DE AÇÃO DA BUPROPIONA

O mecanismo de ação consiste em aumentar a neurotransmissão monoaminérgica por seus efeitos de inibição da recaptação dos neurotransmissores de norepinefrina (NE) e dopamina (DA). Esse perfil é diferente daqueles de outros antidepressivos, caracterizando-se a bupropiona pela ausência de atividade serotoninérgica.^{11,12,23}

4. EVOLUÇÃO DAS FORMULAÇÕES DA BUPROPIONA (LIBERAÇÃO IMEDIATA, ESTENDIDA E PROLONGADA)

A bupropiona está disponível nos Estados Unidos para tratamento de depressão desde 1989,²⁴ na formulação de liberação imediata (IR), com recomendação de doses três vezes ao dia. Devido à menor conveniência, à pior adesão a múltiplas

doses diárias e aos efeitos adversos associados à $C_{máx}$. (por exemplo, insônia, convulsão), a formulação de liberação estendida (SR), administrada duas vezes ao dia, foi introduzida em 1996.¹

No entanto a adesão ao regime de duas tomadas diárias (12 horas) ainda foi insatisfatória, apesar da eficácia do medicamento.¹ Evidências demonstram que a baixa adesão aos regimes de antidepressivos constitui uma barreira significativa para o tratamento eficaz da depressão.²⁵ Entre os diferentes antidepressivos, estudos comprovam que 30% a 50% dos pacientes descontinuam o tratamento em 1 a 3 meses desde seu início.²⁶⁻²⁹

É nesse contexto que houve o desenvolvimento de bupropiona de liberação prolongada (XL), com formulação de uma tomada diária (24 horas), que foi aprovada em 2003 pela *Food and Drug Administration* (FDA), para o tratamento de depressão em adultos.²⁴

Portanto, as três formulações foram desenvolvidas sequencialmente para melhor atender às necessidades clínicas dos pacientes (ou seja, preocupações sobre conveniência/adesão relacionadas a várias doses diárias e tolerabilidade devido à $C_{máx}$.).³⁰

As formulações de bupropiona são bioequivalentes, sendo que a absorção da formulação XL (24 horas) é mais prolongada do que a de SR (12 horas), com $T_{máx}$ aproximado de 5 horas vs. 3 horas, respectivamente.^{13,31} No tratamento da depressão, os seguintes critérios devem ser observados, lembrando que para idosos e debilitados a dose total diária corresponde à metade das abaixo descritas.²⁴

- **SR:** iniciar com 150 mg (dose única diária pela manhã). Pacientes que não respondem adequadamente a essa dose podem se beneficiar com o aumento para 300

mg/dia, administrados como 150 mg duas vezes ao dia. A dose diária máxima é de 300 mg;¹

- **XL:** iniciar com 150 mg (dose única diária pela manhã). Pacientes que não respondem adequadamente a essa dose podem se beneficiar com o aumento para 300 mg/dia. A dose diária máxima é de 450 mg, uma vez ao dia.¹

A versão XL, mais conveniente e confortável,¹³ favorece a adesão, o que, por seu turno, reduz a recaída do episódio depressivo e o custo do tratamento.^{24,30}

5. EFICÁCIA DA BUPROPIONA XL NO TRATAMENTO DA DEPRESSÃO

Ensaio clínico têm demonstrado que a bupropiona XL é significativamente mais eficaz do que o placebo.^{19,20,32-34}

Em um estudo representativo comparativo da bupropiona XL (dose de 300-450 mg/dia; N = 135) com o grupo placebo (N = 139), a versão XL foi superior no *endpoint* (8ª semana) na redução do escore total da escala 30-item *Inventory of Depressive Symptomatology-Clinician-Rated* (IDS-C-30) ($p = 0,018$) e dos escores dos domínios de energia, prazer, interesse e insônia ($p = 0,007$). A taxa de resposta de melhora da Impressão Clínica Global (CGI) também foi significativamente maior (53%) com bupropiona XL do que com placebo (38%) ($p < 0,05$).³³

Em estudos combinados e metanálises sobre eficácia, a bupropiona XL tem mostrado eficácia antidepressiva em relação ao placebo.^{4,19,20,33,34} e as taxas de resposta medidas pela escala de Avaliação de Depressão de Hamilton (HAM-D-17) são significativamente maiores ($p < 0,05$) em uma análise combinada.¹⁹ Essa resposta não está associada a diferenças de gênero ou idade.³⁵

Além disso, a bupropiona XL melhorou significativamente as medidas de cognição, motivação e energia ($p = 0,001$, $p = 0,005$, $p = 0,003$, respectivamente), e satisfação com a vida ($p = 0,01$), quando comparada ao placebo.³⁶ Outro estudo com idosos portadores de depressão resistente ao tratamento mostrou eficácia e boa tolerabilidade à bupropiona XL.³⁷

Uma metanálise que reuniu 51 estudos sobre a eficácia da bupropiona no tratamento da depressão também encontrou superioridade significativa da bupropiona sobre o placebo. A maioria dos estudos sobre coprescrição de bupropiona com outro antidepressivo concluiu que há efeito positivo adicional no tratamento. Os resultados dessa metanálise apoiam a utilização de bupropiona como antidepressivo único ou coprescrito, especialmente se ganho de peso ou disfunção sexual forem problemas significativos.⁴

A diretriz do *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments* (CANMAT) recomenda bupropiona (150-300 mg) como tratamento de primeira linha para depressão, especialmente na depressão associada à fadiga (nível de evidência 1).³⁸

6. MELHOR ADESÃO AO TRATAMENTO DA DEPRESSÃO COM UMA TOMADA DIÁRIA DE BUPROPIONA XL

A adesão à medicação é determinada por múltiplos fatores, que dependem do paciente, do contexto e do tratamento, alguns dos quais modificáveis.^{39,40} A frequência de dosagem é um determinante potencialmente modificável da adesão.

Nas mais diferentes terapias medicamentosas, regimes que requerem dosagem menos frequente estão associados à melhor adesão do que aqueles que requerem múltiplas dosagens.⁴⁰⁻⁴³ Essa obser-

vação sugere que, caso os demais fatores sejam semelhantes, os antidepressivos que requerem dosagem menos frequente devem ser escolhidos em vez daqueles que requerem dosagem mais frequente.⁴⁴

A baixa adesão ao regime de antidepressivos constitui uma barreira significativa para reduzir a carga da doença.³⁹ Na maioria dos pacientes, a depressão é um transtorno episódico crônico, que requer medicação diária em longo prazo, para prevenir a recaída.^{45,46} Em comparação com pacientes que aderem ao regime do antidepressivo, aqueles não aderentes têm maior probabilidade de recaída⁴⁷ e incorrem em custos mais elevados.⁴⁸

Três estudos avaliaram o impacto que a frequência de dose (1x/dia com bupropiona XL *versus* 2x/dia com bupropiona SR) exerce sobre a persistência e a adesão ao longo do tratamento da depressão.^{44,49,50}

A adesão à repetição da prescrição no período de 1 ano foi maior para bupropiona XL (60,1%) do que para bupropiona SR (51,3%) ($p < 0,0001$); repetições ≥ 6 no mesmo período foram 25,3% para bupropiona XL e 9,5% para bupropiona SR.⁴⁴ Na regressão logística, pacientes do grupo bupropiona SR foram significativamente menos propensos a renovar a receita do que aqueles do grupo bupropiona XL.⁴⁴ A taxa de posse de medicamento (MPR) em pacientes medicados com bupropiona XL ($n = 756$) foi significativamente mais alta (0,52; 60,35) do que aqueles com bupropiona SR (0,35; 60,26); $p < 0,001$.⁴⁹

O terceiro estudo foi conduzido por 9 meses, empregando a base de dados de prescrição de 1.074 pacientes que utilizavam bupropiona XL e 1.917, bupropiona SR. Uma maior adesão foi observada com bupropiona XL. O número médio (\pm DP) de dias entre a primeira e a última prescrição foi maior com bupropiona XL (128,37 \pm 103,46 dias)

do que com bupropiona SR ($82,31 \pm 96,86$ dias) ($p < 0,0001$). Persistência na medicação ($>0,7$) e posse do medicamento ($>0,7$) foram quase o dobro na coorte de bupropiona XL (38,5% e 32,0%, respectivamente) do que na de bupropiona SR (21,5% e 17,0%, respectivamente).⁵⁰

Esses estudos indicam que bupropiona XL, de uma tomada diária, melhora significativamente a adesão e a persistência dos pacientes no tratamento da depressão, reduz o risco de recaída (pela continuidade do tratamento até a fase de manutenção), aumenta o total de dias em que o paciente permanece medicado e reduz o custo.^{44,49,50}

7. BENEFÍCIO EM RELAÇÃO À PERDA DE PESO NOS PACIENTES EM TRATAMENTO DE DEPRESSÃO COM BUPROPIONA

O tratamento da depressão com antidepressivos tricíclicos (ADTs) e ISRSs pode resultar em aumento do índice de massa corporal (IMC) em até 58% dos casos, representando mais de 10% do peso que o paciente possuía.⁵¹⁻⁵³ Pacientes tratados com bupropiona não apresentam ganho de peso comparados àqueles que recebem placebo. O efeito é maior com bupropiona combinada às mudanças no estilo de vida. **Em pacientes deprimidos a bupropiona pode ser um importante adjuvante, quando o ganho de peso secundário ao tratamento antidepressivo for um efeito indesejável.**⁵⁴⁻⁵⁷

8. MENOS EFEITOS ADVERSOS, MELHOR TOLERÂNCIA E SEGURANÇA DA BUPROPIONA XL

A bupropiona é bem tolerada, comparativamente ao tipo, à gravidade e à frequência dos efeitos adversos que se associam à maioria dos ISRSs. Há duas diferenças evidentes: efeito sobre o peso e o funcionamento sexual, visto que **a bupropiona não produz ganho de peso (podendo ocasionar**

perda) e pode melhorar o funcionamento sexual.

⁴ Além disso, com a apresentação XL administrada pela manhã, os níveis plasmáticos estão menores durante a tarde e à noite, o que garante menos incidência de insônia.^{13,31}

Os efeitos adversos mais frequentemente observados incluem: boca seca (26% bupropiona XL vs. 15% placebo); náusea (13% bupropiona XL vs. 8% placebo), constipação (9% bupropiona XL vs. 2% placebo) e flatulência (6% bupropiona XL vs. 3% placebo).⁵⁸ Se necessário, deve-se diminuir a dose e monitorar o paciente.¹

A experiência clínica não identificou diferenças de tolerabilidade à bupropiona em idosos e mais jovens. Entretanto alterações metabólicas podem causar intolerância aos efeitos adversos e requerer cuidado em caso de insuficiência renal ou hepática.⁵⁹ Maior sensibilidade ao fármaco por acúmulo ou por patologias sistêmicas associadas não pode ser descartada em maiores de 65 anos, os quais podem necessitar de redução da dosagem e/ou da frequência das doses.⁶⁰

A bupropiona é contraindicada nos casos em que a depressão é acompanhada de insônia e ansiedade, em indivíduos com baixo limiar convulsivo, em uso concomitante de álcool ou outras drogas (como inibidores da monoaminoxidase - IMAOs) ou que interromperam tal utilização há menos de 14 dias e em quadros de bulimia e anorexia.^{1,31}

O tratamento não deve ser interrompido abruptamente, devendo ser observada a redução gradual da medicação, mas tolerância, dependência ou reações de retirada não estão bem documentadas.⁶¹

CONCLUSÃO

A bupropiona é eficaz e bem tolerada, com perfil de efeitos adversos mais favorável em relação aos

ISRSs,^{4,58} menos sintomas residuais de sonolência e fadiga e menores probabilidades de disfunção sexual e ganho de peso.^{6,19,20,22,62} Com o advento da bupropiona XL, a administração ganhou em comodidade, com uma tomada diária e 24 horas de ação, aumentando potencialmente a adesão do paciente.¹³ Estudos recentes sugerem que, de fato, essa apresentação pode favorecer a adesão ao tratamento, o que, por sua vez, diminui a probabilidade de recaída e reduz o custo do tratamento.^{44,49,50}

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Dhillon S, Yang LP, Curran MP. Bupropion: a review of its use in the management of major depressive disorder. *Drugs*. 2008;68(5):653-89.
- Seo HJ, Lee BC, Seok JH, Jeon HJ, Paik JW, Kim W, et al. An open-label, rater-blinded, 8-week trial of bupropion hydrochloride extended-release in patients with major depressive disorder with atypical features. *Pharmacopsychiatry*. 2013;46(6):221-6.
- Foley KF, DeSanty KP, Kast RE. Bupropion: pharmacology and therapeutic applications. *Expert Rev Curr Pharm Des*. 2012;18(36):5802-17.
- Patel K, Allen S, Haque MN, Angelescu I, Baumeister D, Tracy DK. Bupropion: a systematic review and meta-analysis of effectiveness as an antidepressant. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2016 Apr;6(2):99-144.
- Weihls KL, Houser TL, Batey SR, Ascher JA, Bolden-Watson C, Donahue RM, et al. Continuation phase treatment with bupropion SR effectively decreases the risk for relapse of depression. *Biol Psychiatry*. 2002 May 1;51(9):753-61.
- Clayton AH, Warnock JK, Kornstein SG, Pinkerton R, SheldonKeller A, McGarvey EL. A placebo-controlled trial of bupropion SR as an antidote for selective serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(1):62-7.
- Safarinejad MR. Reversal of SSRI-induced female sexual dysfunction by adjunctive bupropion in menstruating women: a double-blind, placebo-controlled and randomized study. *J Psychopharmacol*. 2011;25(3):370-8.
- Segraves RT, Clayton A, Croft H, Wolf A, Warnock J. Bupropion sustained release for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in premenopausal women. *J Clin Psychopharmacol*. 2004;24(3):339-42.
- Thase ME. Bipolar depression: diagnostic and treatment considerations. *Dev Psychopathol*. 2006;18(4):1213-30.
- Lai CH. Mirtazapine and bupropion combined treatment in treatment-resistant depression. *Tzu Chi Med J*. 2009;21(4):352-4.
- Stahl SM, Pradko JF, Haight BR, Modell JG, Rockett CB, Learned-Coughlin S. A review of the neuropharmacology of bupropion, a dual norepinephrine and dopamine reuptake inhibitor. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2004;6(4):159-166.
- Ascher JA, Cole JO, Colin JN, Feighner JP, Ferris RM, Fibiger HC et al. Bupropion: a review of its mechanism of antidepressant activity. *J Clin Psychiatry*. 1995;56(9):395-401.
- Fava M, Rush AJ, Thase ME, Clayton A, Stahl SM, Pradko JF, et al. 15 years of clinical experience with bupropion HCl: from bupropion to bupropion SR to bupropion XL. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2005;7(3):106-13.
- Nutt D, Demyttenaere K, Janka Z, Aarre T, Bourin M, Canonico PL, et al. The other face of depression, reduced positive affect: the role of catecholamines in causation and cure. *J Psychopharmacol*. 2007 Jul;21(5):461-71.
- Tomarken AJ, Dichter GS, Freid C, Addington S, Shelton RC. Assessing the effects of bupropion SR on mood dimensions of depression. *J Affect Disord*. 2004 Mar;78(3):235-41.
- Baune BT, Renger L. Pharmacological and non-pharmacological interventions to improve cognitive dysfunction and functional ability in clinical depression—a systematic review. *Psychiatry Res*. 2014 Sep 30;219(1):25-50.
- Maron E, Eller T, Vasar V, Nutt DJ. Effects of bupropion augmentation in escitalopram-resistant patients with major depressive disorder: an open-label, naturalistic study. *J Clin Psychiatry*. 2009 Jul;70(7):1054-6.
- Rye DB, Dihenia B, Bliwise DL. Reversal of atypical depression, sleepiness, and REM-sleep propensity in narcolepsy with bupropion. *Depress Anxiety*. 1998;7(2):92-5.
- Clayton AH, Croft HA, Horrigan JP, Wightman DS, Krishen A, Richard NE, et al. Bupropion extended release compared with escitalopram: effects on sexual functioning and antidepressant efficacy in 2 randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *J Clin Psychiatry*. 2006 May;67(5):736-46.
- Thase ME, Clayton AH, Haight BR, Thompson AH, Modell JG, Johnston JA. A double-blind comparison between bupropion XL and venlafaxine XR: sexual functioning, antidepressant efficacy, and tolerability. *J Clin Psychopharmacol*. 2006 Oct;26(5):482-8.
- Cooper JA, Tucker VL, Papakostas GI. Resolution of sleepiness and fatigue: a comparison of bupropion and selective serotonin reuptake inhibitors in subjects with major depressive disorder achieving remission at doses approved in the European Union. *J Psychopharmacol*. 2014 Feb;28(2):118-24.
- Bodkin JA, Lasser RA, Wines JD Jr, Gardner DM, Baldessarini RJ. Combining serotonin reuptake inhibitors and bupropion in partial responders to antidepressant monotherapy. *J Clin Psychiatry*. 1997;58(4):137-45.
- Gualtieri CT, Johnson LG. Bupropion normalizes cognitive performance in patients with depression. *MedGenMed*. 2007 Jan 31;9(1):22.

H. N. Abdo C. Por que prescrever Bupropiona?

24. Jefferson JW. Bupropion extended-release for depressive disorders. *Expert Rev Neurother*. 2008 May;8(5):715-22.
25. Bruce ML, Wells KB, Miranda J, Lewis L, Gonzalez JL; NIMH Affective Disorders Workgroup. Barriers to reducing burden of affective disorders. *Ment Health Serv Res*. 2002;4:187-197.
26. Masand PS. Tolerability and adherence issues in antidepressant therapy. *Clin Ther*. 2003;25:2289-2304.
27. Lin EH, Von Korff M, Katon W, Bush T, Simon GE, Walker E et al. The role of the primary care physician in patients' adherence to antidepressant therapy. *Med Care*. 1995;33:67-74.
28. Maddox JC, Levi M, Thompson C. The compliance with antidepressants in general practice. *J Psychopharmacol*. 1994;8:48-53.
29. Bull SA, Hunkeler EM, Lee JY, Rowland CR, Williamson TE, Schwab JR et al. Discontinuing or switching selective serotonin reuptake inhibitors. *Ann Pharmacother*. 2002;36:578-584.
30. Fuller MA, Sajatovic M, Handiwala L. Clinical perspectives on the influence of drug formulation on patient tolerability and use of commonly prescribed antidepressants in major depressive disorder. *Arch Pharm Pract*. 2013;4(3):83-92.
31. Jefferson JW, Pradko JF, Muir KT. Bupropion for major depressive disorder: pharmacokinetic and formulation considerations. *Clin Ther*. 2005;27(11):1685-95.
32. Moreira R. The efficacy and tolerability of bupropion in the treatment of major depressive disorder. *Clin Drug Investig*. 2011 Oct 19;31 Suppl 1:5-17.
33. Jefferson JW, Rush AJ, Nelson JC, VanMeter SA, Krishen A, Hampton KD et al. Extended-release bupropion for patients with major depressive disorder presenting with symptoms of reduced energy, pleasure, and interest: findings from a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2006 Jun; 67(6): 865-73.
34. Shen Y, Zhao Q, Yu Y, Tan Y, Zhang H, Xu X et al. Efficacy and safety of bupropion hydrochloride extended-release versus escitalopram oxalate in Chinese patients with major depressive disorder: Results from a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *J Affect Disord*. 2019 Oct 1;257:143-149.
35. Papakostas GI, Kornstein SG, Clayton AH, Soares CN, Hallett LA, Krishen A et al. Relative antidepressant efficacy of bupropion and the selective serotonin reuptake inhibitors in major depressive disorder: gender-age interactions. *Intl Clin Psychopharmacol*. 2007 Jul; 22(4): 226-9.
36. Hewett K, Chrzanowski W, Jokinen R, Felgentreff R, Shrivastava RK, Gee MD, et al. Double-blind, placebo-controlled evaluation of extended-release bupropion in elderly patients with major depressive disorder. *J Psychopharmacol*. 2010 Apr;24(4):521-9.
37. Bergman J, Miodownik C, Palatnik A, Lerner V. Efficacy of bupropion XR in treatment-resistant elderly patients: a case series study. *Clin Neuropharmacol*. 2011 JanFeb;34(1):17-20.
38. Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, Tourjman SV, Bhat V, Blier P et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 3. Pharmacological Treatments. *Can J Psychiatry*. 2016 Sep;61(9):540-60.
39. Wells KB, Miranda J, Bauer MS, Bruce ML, Durham M, Escobar J, Ford D, Gonzalez J, Hoagwood K, Horwitz SM, Lawson W, Lewis L, McGuire T, Pincus H, Scheffler R, Smith WA, Unützer J. Overcoming barriers to reducing the burden of affective disorders. *Biol Psychiatry*. 2002 Sep 15;52(6):655-75.
40. Solmi M, Miola A, Croatto G, Pigato G, Favaro A, Fornaro M. How can we improve antidepressant adherence in the management of depression? A targeted review and 10 clinical recommendations. *Braz J Psychiatry*. 2021 Mar-Apr;43(2):189-202.
41. Viale G. An economic analysis of physician prescribing of selective serotonin reuptake inhibitors. *Hosp Pharm*. 1998;33:847-850.
42. Eisen SA, Miller DK, Woodward RS, Spitznagel E, Przybeck TR. The effect of prescribed daily dose frequency on patient medication compliance. *Arch Intern Med*. 1990;150:1881-1884.
43. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther*. 2001;23:1296-1310.
44. Stang P, Young S, Hogue S. Better patient persistence with once-daily bupropion compared with twice-daily bupropion. *Am J Ther*. 2007;14(1):20-4.
45. Kupfer DJ. Long-term treatment of depression. *J Clin Psychiatry*. 1991;52(Suppl 5):28-34.
46. Parikh SV, Lam RW; CANMAT Depression Workgroup. Clinical guidelines for the treatment of depressive disorders. I. Definitions, prevalence, and health burden. *Can J Psychiatry*. 2001;46(Suppl 1):135-20S.
47. Kennedy S, McIntyre R, Fallu A, Lam R. Pharmacotherapy to sustain the fully remitted state. *J Psychiatry Neurosci*. 2002;27:269-280.
48. White TJ, Vanderplas A, Ory C, Dezzi DM, Chang E. Economic impact of patient adherence with antidepressant therapy within a managed care organization. *Dis Manag Clin Outcomes*. 2003;11:817-822.
49. McLaughlin T, Hogue SL, Stang PE. Once-daily bupropion associated with improved patient adherence compared with twice-daily bupropion in treatment of depression. *Am J Ther*. 2007;14(2):221-5.
50. Stang P, Suppapanaya N, Hogue SL, Park D, Rigney U. Persistence with once-daily versus twice-daily bupropion for the treatment of depression in a large managed-care population. *Am J Ther*. 2007 May-Jun;14(3):241-6.
51. Benazzi F. Weight gain in depression remitted with antidepressants: pharmacological or recovery effect? *Psychother Psychosom*. 1998;67:271-4.

52. Fava M. Weight gain and antidepressants. *J Clin Psychiatry*. 2000;61(Suppl 11):37-41.
53. Sussman N, Ginsberg DL, Bikoff J. Effects of nefazodone on body weight: a pooled analysis of selective serotonin reuptake inhibitor – and imipramine-controlled trials. *J Clin Psychiatry*. 2001;62(4):256-60.
54. Li Z, Maglione M, Tu W, Mojica W, Arterburn D, Shugarman LR, et al. Meta-analysis: pharmacologic treatment of obesity. *Ann Intern Med*. 2005;142(7):532- 46.
55. Deshmukh R, Franco K. Managing weight gain as a side effect of antidepressant therapy. *Cleve Clin J Med*. 2003;70(7):614-8.
56. Anderson JW, Greenway FL, Fujioka K, Gadde KM, McKenney J, O’Neil PM. Bupropion SR enhances weight loss: a 48-week double-blind, placebo-controlled trial. *Obes Res*. 2002;10(7):633-41.
57. Jain AK, Kaplan RA, Gadde KM, Wadden TA, Allison DB, Brewer ER, et al. Bupropion SR vs. placebo for weight loss in obese patients with depressive symptoms. *Obes Res*. 2002;10(10):1049-56.
58. Modell JG, Rosenthal NE, Harriett AE, Krishen A, Asgharian A, Foster VJ, et al. Seasonal affective disorder and its prevention by anticipatory treatment with bupropion XL. *Biol Psychiatry*. 2005 Oct 15;58(8):658-67.
59. Moreno RA, Fernandes F, Moreno DH. Antidepressivos. In: Moreno RA, Cordás TA (Orgs.) *Conduitas em psiquiatria*. 2ª ed., Porto Alegre: Artmed, 2018, p. 88-89.
60. Sweet RA, Pollock BG, Kirshner M, Wright B, Altieri LP, DeVane CL. Pharmacokinetics of single- and multiple-dose bupropion in elderly patients with depression. *J Clin Pharmacol*. 1995;35(9):876-84.
61. Stahl SM. *Essential psychopharmacology: the prescriber’s guide*. 5th ed. New York: Cambridge University Press; 2014. p. 91-6.
62. Segraves RT, Croft H, Kavoussi R, Ascher JA, Batey SR, Foster VJ, et al. Bupropion sustained release (SR) for the treatment of hypoactive sexual desire disorder (HSDD) in nondepressed women. *J Sex Marital Ther*. 2001 May-Jun;27(3):303-16.

<https://doi.org/10.24245/mim.v38iS1.7975>

Lumbago: Razões para prescrever anti-inflamatório ou analgésico

Dr. Anderson Alves Dias

A dor na coluna é uma condição que, anualmente, pode atingir até 65% das pessoas, além de afetar 84% dos indivíduos em algum momento da vida, representando uma prevalência de 11,9% na população mundial. No Brasil, 10 milhões de brasileiros ficam incapacitados em razão de dor lombar.¹

Observamos que, devido às mudanças nos hábitos de vida das populações brasileira e mundial em detrimento da pandemia, com ênfase em hábitos sedentários, houve aumento dos casos de dor lombar em pronto atendimento e consultório.

A dor lombar aguda, na grande maioria das vezes, está relacionada a um evento específico, como um trauma ou movimento inadequado da coluna, que culmina com processo inflamatório articular, ou da musculatura profunda da região da coluna lombar. Essa dor é caracterizada como nociceptiva e, epidemiologicamente, está associada à população adulta jovem.²

O celecoxibe é indicado no tratamento desse tipo de dor que, geralmente, tem duração menor que 3 semanas. Ele pertence à classe dos inibidores específicos da enzima ciclo-oxigenase 2 (COX-2), a qual é responsável por desencadear a inflamação. Além disso, o fármaco é um agente analgésico, promovendo a redução da dor.³

Uma grande vantagem do celecoxibe é a rapidez na analgesia, com alívio iniciado, em média, 28 minutos depois da ingestão do medicamento. Outro benefício é o baixo risco de eventos gastrointestinais, como lesões, úlceras e sangramentos.⁴

Ortopedista e Traumatologista pela Universidade Federal do Triângulo Mineiro
Mestre em Fisioterapia pela Universidade Federal do Triângulo Mineiro.
Especialista em Cirurgia da Coluna pelo grupo Lifecenter/ortopédico de Belo Horizonte/MG.
Fellowship em Cirurgia Minimamente Invasiva pela San Diego Spine Foundation (Califórnia/EUA) e pelo Spine Colorado (Colorado/EUA).
Membro Titular da Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia.
Membro Titular da Sociedade Brasileira de Cirurgia da Coluna.
Fundador do Instituto Sem Dor (ISD) de Uberaba/MG.

Recebido: 20 de Junho de 2022

Aceito: 20 de Julho de 2022

Correspondência

equipemedica@mpgrupo.com.br

Este artigo deve ser citado como:

Alves Dias A. Lumbago: Razões para prescrever anti-inflamatório ou analgésico. Med Int Méx. 2022; 38 (Supl. 1): S13-S15.

Para o tratamento da dor aguda indica-se o seguinte protocolo: 2 comprimidos de 200 mg como dose de ataque na primeira tomada e, após 12 horas, manter 1 comprimido de 200 mg a cada 12 horas para manutenção do tratamento.³

Na prática clínica, existe boa resposta ao uso da medicação pelo período médio de 7 a 14 dias. Lembrando sempre que o tempo de uso deve ser individualizado para cada paciente.

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS) de escalonamento (Degraus da Escada Analgésica),⁵ quando não há boa resposta ao primeiro degrau de tratamento da dor, isto é, sem alívio da dor após uma semana com o uso do anti-inflamatório, é indicada a associação de um analgésico potente. Nesse sentido, é possível optar pelo tramadol, fármaco pertencente à classe dos opioides fracos que representa o segundo degrau no tratamento de dor, atuando no sistema nervoso central ao agir como agonista dos receptores μ , δ e κ , com maior afinidade pelo receptor μ nas células nervosas específicas da medula espinhal e do cérebro, além de inibir a recaptção da noradrenalina e da serotonina. Sendo assim, o tramadol age de duas maneiras distintas: redução dos sinais aferentes da dor e amplificação dos sinais eferentes da dor. Atinge atividade de pico em 2 a 3 horas, com um efeito analgésico prolongado.⁶

Nas dores lombares que ultrapassam 3 meses de duração, consideradas crônicas quando geralmente o perfil etário do paciente é de acima de 50 anos, as doenças degenerativas, reumáticas ou a fraqueza muscular são as principais causas. Nesses casos, o uso do tramadol é bastante eficaz e normalmente não devem ser empregadas doses maiores que 400 mg/dia.⁷

Existe, ainda, a possibilidade da apresentação combinada de tramadol com paracetamol, que

é um agente analgésico de início de ação rápido e de curta duração, cujo mecanismo de ação está relacionado com a inibição da síntese de prostaglandinas, a ativação supraespinhal da inibição da óxido nítrico sintetase e o aumento da concentração de canabinoides endógenos no sistema nervoso central, fornecendo benefício substancial aos pacientes em relação aos componentes isolados.⁸

Dentre os benefícios estão o fato de serem medicações com mecanismos de ação complementares por agirem em diferentes locais, com início de ação rápido, variando entre 15 a 30 minutos, e a boa tolerabilidade, o que aumenta a eficácia e a adesão ao tratamento da dor.⁹

É importante lembrar, sobretudo, que o tratamento multidisciplinar da dor, com associações de terapias medicamentosa e fisioterápica, aumenta significativamente a chance de melhora clínica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Meucci RD, Fassa AG, Faria NM. Prevalence of chronic low back pain: systematic review. *Rev Saude Publica.* 2015;49:73.
2. Perfeito RS, Martins E. Hérnia de disco lombar: etiologia, diagnóstico e tratamentos mais utilizados. *R. Perspect. Ci. e Saúde.* 2020;5(3).
3. Ferreira LV, Oliveira LV, Araújo BG, Moraes CF. Uso de anti-inflamatórios não esteroides inibidores específicos da ciclooxigenase 2. *Braz. J. of Devel., Curitiba.* 2021;7(7):74885-99.
4. Davies, Neal M.; SKJODT, Neil M. Choosing the Right Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug for the Right Patient: A Pharmacokinetic Approach. *Clinical Pharmacokinetics, California*, v. 38, n5, p. 377 – 392, maio 2000. [Acesso em 30 outubro 2021]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10843458.
5. WHO. WHO Model List of Essential Medicines. [acesso em: 30 outubro 2021]. Disponível em http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/17/WEB_updated_16th_LIST.pdf.
6. Musich S, Wang SS, Schaeffer JA, Slindee L, Kraemer S, Yeh CS. Safety Events Associated with Tramadol Use Among Older Adults with Osteoarthritis. *Popul Health Manag.* 2021 Feb;24(1):122-32.

Alves Dias A. Lumbago: Razões para prescrever anti-inflamatório ou analgésico

7. Soderberg KC, LAaflamme L, Moller J. Newly initiated opioid treatment and the risk of fall-related injuries. A nationwide, register-based, case-crossover study in Sweden. *CNS Drugs* 2013;27:155-161.
8. Medve RA, Wang J, Karim R. Tramadol and acetaminophen tablets for dental pain. *Anesth Prog*. 2001;48(3):79-81.
9. Dhillon S. Tramadol/ paracetamol fixed-dose combination: a review of its use in the management of moderate to severe pain. *Clinical Drug Investig*. 2010;30(10):711-38.

Gonartrose

Dr. Leonardo Franco Pinheiro Gaia

Osteoartrite (OA) ou artrose são dois nomes para a mesmadoença. Caracteriza-se por um desarranjo articular crônico edinâmico, que cursa com perda de cartilagem e remodelaçãoóssea.¹ É a patologia articular mais comum em adultos do mundo todo.Sua incidência aumenta com a idade. Existem fatores intrínsecose extrínsecos que levam ao seu desenvolvimento. Em homens apartir dos 60 anos o joelho direito é mais comumente afetado; já nasmulheres não existe diferença entre os lados acometidos.²

Um equilíbrio contínuo entre a formação e a quebra da matriz-cartilaginosa é determinado por citocinas anabólicas (IGF I e II) ecatabólicas (IL 1, TNF α , proteinases). Na maioria das vezes, devidoà estimulação e à modificação das atividades metabólicas doscondrócitos, esses mecanismos são capazes de compensar ou atéeliminar as influências prejudiciais que levam à OA. Quando ocorreuma quebra desse equilíbrio e os fatores prejudiciais se sobrepõemàqueles compensatórios, há uma degradação da matriz cartilaginosa; esse é o primeiro passo para o desenvolvimento da gonartrose, a qual se relaciona especificamente com os joelhos e que pode evoluiraté a fase mais avançada da doença. O mecanismo de degeneraçãocartilaginosa ainda não é bem entendido. Fatores enzimáticos emecânicos têm impacto na função dos condrócitos e na degeneração dessa matriz.^{3,4}

Médico Formado pela UFTM (Universidade Federal do Triângulo Mineiro) Residência Médica em Ortopedia e Traumatologia pelo Instituto de Ortopedia e Traumatologia da USP-SP (Universidade de São Paulo) Especialização em Cirurgia da Coluna Vertebral pelo Instituto de Ortopedia e Traumatologia da USP-SP Médico Assistente do Grupo de Coluna do Hospital de Clínicas da UFTM Médico Assistente do Grupo de Coluna do Hospital Universitário da Universidade de Uberaba (UNIUBE)

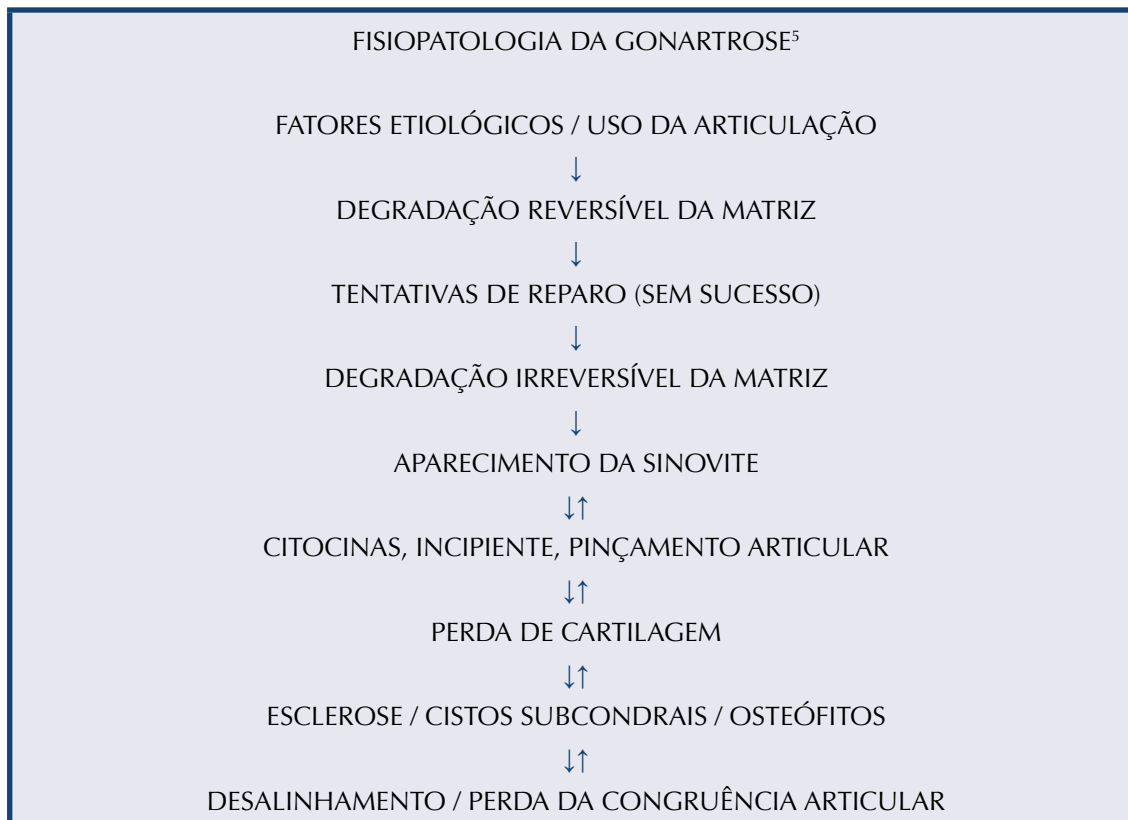
Recebido: 20 de Junho de 2022

Aceito: 20 de Julho de 2022

Correspondência
equipemedica@mpgrupo.com.br

Este artigo deve ser citado como:
Pinheiro Gaia LF. Gonartrose. Med Int Méx. 2022; 38 (Supl. 1): S16-S19.

NOTA



Fatores de risco para osteoartrite do joelho⁵

ENDÓGENOS

IDADE

SEXO

HEREDITARIEDADE

ORIGEM ÉTNICA

PÓS-MENOPAUSA

EXÓGENOS

MACROTRAUMA

MICROTRAUMA DE REPETIÇÃO

SOBREPESO / OBESIDADE

CIRURGIAS DE RESECÇÃO

TABAGISMO / ALCOOLISMO

Diagnóstico

A gonartrose apresenta-se com dor e inchaço nos joelhos, levando a uma diminuição da mobilidade articular. Tradicionalmente, os critérios diagnósticos incluem alterações características radiológicas, inclusive de estreitamento do espaço articular, e mudanças ósseas associadas. Em alguns casos, exames laboratoriais podem ser necessários. Essa articulação diartrodial é um órgão complexo que compreende uma variedade de tipos de células e tecidos, todos modificados no ambiente da OA ativa.⁶ O diagnóstico pre-

ciso é necessário para determinar as opções de tratamento.

Classificação

ESTÁGIOS DA OA - KELLGREN E LAWRENCE

ESTÁGIO 0: SEM ANORMALIDADES

ESTÁGIO 1: OA INCIPIENTE, OSTEÓFITOS

ESTÁGIO 2: PINÇAMENTO ARTICULAR ESCLEROSE SUBCONDRAIS

ESTÁGIO 3: > 50% DE PINÇAMENTO ARTICULAR, ESCLEROSE EXTENSA,

CÔNDILO FEMORAL ARREDONDADO

ESTÁGIO 4: OBLITERAÇÃO ARTICULAR, CISTOS SUBCONDRAIS, SUBLUXAÇÃO

CLASSIFICAÇÃO DE AHLBÄCK PARA OA DE JOELHO

GRAU I: REDUÇÃO DO ESPAÇO ARTICULAR

GRAU II: OBLITERAÇÃO DO ESPAÇO ARTICULAR

GRAU III: DESGASTE DO PLATÔ TIBIAL < 5 mm

GRAU IV: DESGASTE DE 5 A 10 mm DO PLATÔ TIBIAL; EXTENSO DESGASTE DA

MARGEM POSTERIOR DO PLATÔ

GRAU V: GRAVE SUBLUXAÇÃO DA TÍBIA; SUBLUXAÇÃO ANTERIOR > 10 mm

Tratamento

Por ora, a osteoartrite do joelho não é uma patologia curável, e os mecanismos pelos quais ela surge e progride ainda não estão muito claros. Portanto, o objetivo do tratamento é aliviar os sinais e sintomas da doença e, se possível, retardar sua progressão. O arsenal terapêutico varia desde medidas gerais, como fisioterapia,

reabilitação, bandagens, órteses e farmacoterapia, até, finalmente, os procedimentos cirúrgicos. Como citou Mohing: “o melhor tratamento para OA de joelho ainda é a prevenção”.⁷ A cirurgia é indicada quando existe uma correlação clínica radiológica nos achados do paciente e todos os métodos conservadores de tratamento já foram tentados.

CONCLUSÃO

Conclui-se que a gonartrose é uma das mais frequentes formas de artrite crônica,⁹ o que leva a um alto índice de incapacidade em todo o mundo.¹⁰ O tratamento farmacológico tem se mostrado extremamente importante no alívio da dor desses pacientes, além de permitir uma melhor adesão às práticas de reabilitação. Os anti-inflamatórios não esteroidais inibidores da COX-2 têm alta taxa de eficácia e segurança na abordagem desses indivíduos. Os baixos índices de eventos adversos cardiovasculares e gastrointestinais permitem o uso de CIBEX como primeira escolha no tratamento da osteoartrite.¹¹ Em relação aos analgésicos opioides, o emprego do tramadol isolado (TROL) ou em associação com paracetamol (TROL PAR) tem sido bastante eficaz no alívio rápido da dor de intensidade forte à moderada, sem efeitos colaterais do sistema nervoso central. Tal fato permite uma maior adesão ao tratamento, além de sua utilização prolongada.

Recomendações para o tratamento conservador

1. O tratamento conservador (não cirúrgico) requer uma combinação de medidas medicamentosas e não medicamentosas.
2. Ele deve ser guiado de acordo com os fatores de risco, severidade da dor, presença ou ausência de derrame articular e grau de acometimento da articulação.
3. Medidas não medicamentosas: perda de peso, mudança de hábitos (evitar o tabagismo/não ingerir ou diminuir o consumo de álcool), palmilhas e bandagens ortopédicas, atividade física e fisioterapia.

4. Analgésicos não opioides (*paracetamol*) e anti-inflamatórios (*celecoxibe*), por exemplo, são a primeira escolha, desde que não existam contraindicações.
5. Aplicações locais com analgésicos e anti-inflamatórios não esteroidais (AINES).
6. Analgésicos opioides (*tramadol*), se bem tolerados.
7. Substâncias farmacológicas que retardam a progressão da doença.
8. Injeção intra-articular de corticoide e viscosuplementação.

Entesopatia do calcâneo

Dr. Leonardo Franco Pinheiro Gaia

A fascite plantar (FP) é a causa mais comum de dores na porção inferior do calcanhar. Ocorre quando essa forte banda tecidual, que suporta o arco do pé, inflama e, por consequência, torna-se irritada. Embora a maioria das pessoas com FP apresentem entesopatia do calcâneo, geralmente o esporão não é a causa das dores. Apesar de uma em cada dez pessoas terem esporão, as dores na planta do pé só ocorrem em uma a cada vinte, ou seja, em 5% da população.¹

A entesopatia do calcâneo é descrita como um exagerado crescimento ósseo e divide-se em dois subtipos — plantar ou posterior —, dependendo de sua localização.² Embora existam vários trabalhos sobre o tema, ainda não está claro se o esporão é um achado patológico ou uma exostose não patológica.³ Tem sido relatado um aumento da incidência de ambos os subtipos com a idade, confirmando a evidência de que o surgimento do esporão é uma adaptação fisiológica das enteses do calcâneo. Ainda não se sabe se esses subtipos se desenvolvem pelos mesmos mecanismos. A hipótese de que o esporão calcâneo se desenvolve devido a forças de tração das partes moles é aceita para os posteriores, mas é questionável para os plantares.⁴ Em relação ao esporão plantar, a hipótese aceita é de que este se desenvolve após repetidas compressões verticais ao caminhar, correr ou saltar.⁵

Médico formado pela Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM). Residência médica em Ortopedia e Traumatologia pelo Instituto de Ortopedia e Traumatologia da Universidade de São Paulo (USP). Especialização em cirurgia da coluna vertebral pelo Instituto de Ortopedia e Traumatologia da USP. Médico assistente do Grupo de Coluna do Hospital de Clínicas da UFTM. Médico assistente do Grupo de Coluna do Hospital Universitário da Universidade de Uberaba (UNIUBE).

Recebido: 20 de Junho de 2022

Aceito: 20 de Julho de 2022

Correspondência
equipemedica@mpgrupo.com.br

Este artigo deve ser citado como:
Pinheiro Gaia LF. Entesopatia do calcâneo. Med Int Méx. 2022; 38 (Supl. 1): S20-S22.

Fatores de risco¹

- Obesidade.
- Encurtamento e tensão excessiva da musculatura da panturrilha.
- Arco plantar elevado.
- Atividades de impacto repetidas (corrida/esportes).
- Aumento da intensidade ou nova atividade física.

Sintomas¹

- Dores na planta do pé ou na região posterior, próxima ao calcânar.
- Edema e hiperemia local.
- Dores aos primeiros passos do dia, ao se levantar da cama ou após longos períodos de repouso, como em uma viagem de carro.
- Dores intensas após exercício ou atividade física, e não durante.

Exame físico¹

- Elevação do arco plantar.
- Dor à palpação na planta do pé, próxima à região do calcâneo, ou na inserção do tendão de Aquiles.
- Limitação da amplitude de movimento do tornozelo.
- Dores que pioram com a flexão do tornozelo e a palpação.

Exames de imagem

Uma radiografia simples fornece uma imagem clara dos ossos. É utilizada para se excluir outras causas de dores no calcânar, como fraturas e artrite. Os esporões são bem diagnosticados por meio do raio X. Outros testes de imagem, como a ressonância magnética e o ultrassom, não são usados rotineiramente. A ressonância magnética tem utilidade caso haja falha no tratamento conservador e, também, para distinguir o esporão de outras patologias.¹

Tratamento

O tratamento para essa patologia é, na maioria dos casos, conservador. Baseia-se no alívio das dores, por meio do uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), e na redução dos níveis de atividade física⁶. Além disso, podem ser recomendados:¹

- repouso: diminuição ou interrupção das atividades físicas;
- uso de gelo: rolamento do pé sobre uma garrafa de água gelada ou com gelo por



Figura 1. Imagem retirada de: Acervo do autor

20 minutos, de três a quatro vezes ao dia;

- exercícios leves, com o intuito de aliviar a tensão dos músculos plantares e da panturrilha;
- uso de AINEs, em especial os Cox-2, devido ao uso mais prolongado;
- infiltração local com corticoide;
- uso de calçados com solado rígido e amortecimento ou palmilhas ortopédicas;
- fisioterapia;
- ondas de choque.

CONCLUSÃO

A entesopatia do calcâneo é um problema comum visto na prática ortopédica, e seu tratamento nem sempre é tão simples⁷. O uso de AINEs, em especial o CIBEX[®], tem se mostrado extremamente eficiente na redução da inflamação dos tendões e de fâscias associados a essa patologia, pela segurança cardiovascular e tolerabilidade gastrointestinal. O uso do tra-

madol isolado (TROL[®]) ou em associação com paracetamol (TROL PAR[®]) tem sido bastante eficaz no alívio rápido das dores e apresentado poucos efeitos colaterais, o que facilita a adesão do paciente a terapias adjuvantes para o tratamento do esporão, como as ondas de choque.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Academy of Orthopaedic Surgeons [acesso em 30 nov 2021]. Disponível em www.aaos.org.
2. Zwirner J, Singh A, Templer, F, Ondruschka B, Hammer N. Why heel spur are traction spurs after all. *Sci. Rep.* 2021 Jun 24;11(1):13291.
3. Alatassi R, Alajlan A, Almaki T. Bizarre calcaneal spur: a case report. *Int. J. Surg. Case Rep.* 2018;49:37-9.
4. Kirkpatrick J, Yassaie O, Mirjalili SA. The plantar calcaneal spur: a review of anatomy, histology, etiology and key associations. *J. Anat.* 2017;230:743-751.
5. Kumai T, Benjamin M. Heel spur formation and the sub-calcaneal enthesitis of the plantar fascia. *J. Rheumatol.* 2002;29:1957-64.
6. Wolgin M, Cook C, Graham C, et al. Conservative treatment of plantar heel pain: long term follow-up. *Foot Ankle Int.* 1994;15:97-102.
7. Wibowo DB, Harahap R, Widodo A, Haryadi GD, Ariyanto M. The effectiveness of raising the heel height of shoes to reduce heel pain in patients with calcaneal spurs. *J Phys Ther Sci.* 2017 Dec;29(12):2068-74.

<https://doi.org/10.24245/mim.v38iS1.7978>

Insônia no idoso

Dra. Sônia Maria Guimarães Pereira Togeiro

O sono sofre mudanças fisiológicas ao longo da vida, conhecidas como “mudanças normais do sono relacionadas à idade”. Em geral, já a partir dos 50 anos o sono se torna mais fragmentado e mais superficial, observando-se aumento dos estágios do sono superficial (sonos N1 e N2) e redução do sono profundo (sonos N3 e REM), com crescimento do número de despertares breves¹, diminuições do tempo total de sono e da eficiência do sono (**Figura 1**). Cochilos diurnos são frequentes nos idosos e, em geral, têm curta duração. Há relatos que em idosos acima de 90 anos há ausência completa dos estágios profundos do sono¹.

Com o crescente envelhecimento populacional e estimando-se que o número de indivíduos maiores de 60 anos será de 2 bilhões em 2050², tornam-se fundamentais a avaliação e o manejo do sono e seus problemas².

Um estudo francês que avaliou mil idosos com mais de 65 anos identificou uma média de 7h para o sono noturno, sendo que homens apresentavam sono mais superficial que as mulheres³. Testes objetivos para avaliar a sonolência diurna⁴ demonstraram que idosos são mais sonolentos que adultos não idosos, sugerindo que eles têm prejuízo na habilidade de dormir. Adicionalmente, eles podem apresentar distúrbios do sono, concorrendo para piora na quantidade e na qualidade do sono, além de provocar consequências diurnas, como sonolência excessiva manifestando-se na forma de aumentos do número e da duração dos cochilos de dia³.

Sintomas de insônia e sonolência diurna excessiva que facilmente chamam a atenção dos familiares devem ser valorizados pelo mé-

Médica Pneumologista com Área de Atuação em Medicina do Sono. Professora da Disciplina de Clínica Médica e Medicina Laboratorial - Universidade Federal de São Paulo. Médica do Instituto do Sono – São Paulo.

Recebido: 20 de Junho de 2022

Aceito: 20 de Julho de 2022

Correspondência
equipemedica@mpgrupo.com.br

Este artigo deve ser citado como:
Guimarães Pereira Togeiro SM. Insônia no idoso. Med Int Méx. 2022; 38 (Supl. 1): S23-S31.

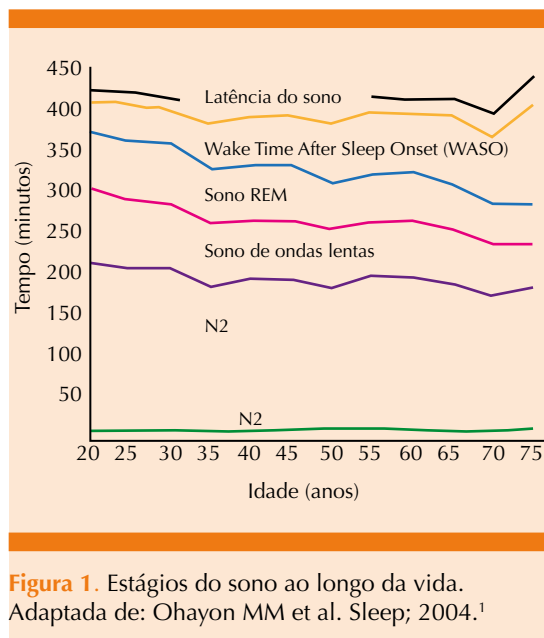


Figura 1. Estágios do sono ao longo da vida. Adaptada de: Ohayon MM et al. Sleep; 2004.¹

dico, buscando diagnosticar as comorbidades associadas. Assim, tais sinais podem ser marcadores de doença física ou mental e, ainda, de fatores ambientes (barulho, luz, temperatura elevada)⁴.

No entanto diferenciar nos idosos as mudanças do sono que fazem parte do espectro da normalidade daquelas associadas aos distúrbios do sono torna-se um grande desafio clínico. O médico deve se deter em uma anamnese detalhada, inquirindo sobre características, hábitos e queixas do sono, doenças clínicas, psiquiátricas, neurológicas, efeitos de medicamentos ou substâncias e condições do ambiente de dormir⁵.

Insônia

Historicamente, a insônia sofreu mudanças na sua classificação. A última Classificação Internacional dos Distúrbios do Sono⁶ especificou-a como insônia primária e comórbida (associada a doenças psiquiátricas ou clínicas), não crôni-

ca e crônica. Os critérios são os seguintes: **1)** dificuldade para iniciar ou manter o sono; **2)** apresentação do quadro mesmo com adequada oportunidade e circunstância para dormir; **3)** presença de sintomas diurnos, como fadiga ou sonolência⁶.

A duração para a insônia crônica é de 3 meses, ocorrendo pelo menos três vezes por semana. Por ser o distúrbio do sono mais prevalente entre os idosos⁷ acima de 60 anos, devemos caracterizar se seus sintomas são de insônia acidental ou de um distúrbio de insônia crônica. As queixas podem ser de dificuldade de iniciar ou manter o sono, despertares frequentes durante a noite e despertar muito cedo. Mulheres são mais acometidas que os homens. Ressaltamos que a prevalência de sintomas de insônia alcança de 30 a 48% dos idosos; contudo o distúrbio de insônia é menos frequente, entre 12 e 20%⁸.

Há uma variedade de condições associadas à insônia, como depressão, estresse psicológico, doenças médicas, medicações e distúrbios intrínsecos do sono (distúrbios do ritmo circadiano, síndrome das pernas inquietas e movimentos periódicos de membros inferiores e outros)⁹.

Consequências

Os sintomas de insônia no idoso estão associados com piora do bem-estar físico e mental. Quando não tratada, pode resultar em várias consequências, como aumento do risco de depressão, prejuízos cognitivo¹⁰ e físico, além do crescimento dos riscos de quedas¹¹.

Uma metanálise revelou que sintomas de insônia foram associados à doença cardíaca após ajustar para a idade e outros riscos cardiovasculares¹². A perda de sono também foi relacionada à hipertensão, ao infarto do miocárdio e, possivelmente, ao AVC^{13,14}.

Insônia, depressão e estresse psicológico

Ansiedade e estresse são causas comuns de insônia transitória. Já a depressão, frequentemente deflagrada por um evento de vida como divórcio, aposentadoria, doença ou morte de um ente querido, pode desencadear a insônia crônica. As reduções da mobilidade e da interação social também são fatores para a insônia¹⁵.

A relação entre depressão e insônia é bidirecional e bem conhecida nas populações idosa e não idosa. A presença de depressão pode prever a insônia, enquanto a insônia não tratada pode resultar em depressão¹⁶.

Nos idosos insones há risco de 23% de desenvolver sintomas de depressão. Estudos documentaram crescimento do risco de depressão em idosos com insônia persistente^{16,17}. Estudos também confirmam que o tratamento da insônia pode melhorar a depressão¹⁸.

Insônia, comorbidades clínicas e medicamentos

O aumento das comorbidades com o envelhecimento pode explicar as queixas de insônia no idoso, tais como: dor causada por osteoartrose e outras doenças musculoesqueléticas, dispneia provocada por doenças pulmonares crônicas (DPOC) ou insuficiência cardíaca esquerda, noctúria associada a prostatismo ou bexiga hiper-reativa, bem como tosse e sensação de refluxo gastroesofágico nas doenças pulmonares e na doença do refluxo gastroesofágico⁹.

Um levantamento da *National Sleep Foundation* incluindo 6.800 indivíduos de 65 anos ou mais demonstrou que 93% tinham uma ou mais comorbidades, com doenças cardíacas, pulmonares e depressão se associando a mais queixas de sono¹⁹. Cerca de 1 a 7% das insônias não estão relacionadas a comorbidades¹⁹.

A polifarmácia durante o envelhecimento deve ser considerada quando surgem sintomas de insônia ou sonolência. São medicamentos implicados na interrupção do sono: betabloqueadores, broncodilatadores, corticoides, descongestionantes, diuréticos e simpaticomiméticos, bem como a retirada de sedativos e hipnóticos¹⁹.

Sono nas demências

Especial atenção deve ser dada ao sono nas doenças degenerativas (doença de Alzheimer [DA], doença dos corpos de Levy, doença de Parkinson [DP] etc.). Há considerável evidência de que as demências afetam o sono diferentemente do processo normal de envelhecimento, ocorrendo comprometimento cerebral irreversível nas áreas que controlam o sono²⁰.

Como já referido no texto, o contrário também é verdadeiro, ou seja, a cognição está relacionada à integridade do sono, especialmente àquela do sono REM. Assim, a associação entre sono e cognição é bidirecional, em que a doença neurológica/psiquiátrica afeta o sono bem como a alteração do sono também afeta a cognição²¹.

Os pacientes com demência apresentam sono fragmentado. Na polissonografia observam-se aumento dos despertares, reduções da eficiência do sono, do tempo total do sono e do sono de ondas lentas (N3), além de lentificação do EEG. A gravidade da demência está associada às mudanças na arquitetura do sono. Assim, os pacientes podem apresentar sonolência diurna, agitação e confusão durante a noite. Os sintomas de agitação e confusão ao entardecer e no início da noite são conhecidos como *sundowning* e descritos principalmente na DA. Outro distúrbio do sono frequentemente interpretado como insônia nesses pacientes é o avanço da fase de sono, em que os pacientes adormecem cedo (início

da noite) e acordam no meio da madrugada. Esses comportamentos acabam por institucionalizar o paciente. São também prevalentes a apneia obstrutiva do sono, cuja gravidade se correlaciona com aquela relacionada à DA e a síndrome das pernas inquietas, que pode estar relacionada ao efeito de antipsicóticos. Fatores como permanecer por muito tempo na cama, falta de exposição à luz, sedentarismo e ausência de interação social, principalmente nos idosos institucionalizados, concorrem para o agravamento dos distúrbios do sono. Pelo exposto, concluímos que pode ser difícil determinar a natureza exata dos distúrbios do sono/insônia em pacientes com demência. As causas podem ser as mesmas daquelas vistas entre idosos sem tal condição psiquiátrica, aliada aos fatores da própria demência, agravando o sono^{20,22}.

Insônia e distúrbios primários do sono

Outros distúrbios do sono, como a síndrome das pernas inquietas (SPI), os distúrbios dos movimentos periódicos de membros (DMPM), os distúrbios respiratórios do sono (DRS) e o distúrbio comportamental do sono REM (DCSR), também são mais frequentes em idosos, em comparação aos demais adultos. Com exceção do DCSR, os demais acima citados podem estar associados a sintomas de insônia. A SPI é um transtorno neurológico sensorial e motor caracterizado por uma sensação desagradável e profunda nos membros (geralmente de forma bilateral e simétrica, mas pode ser unilateral). Tal sensação ocorre somente quando os membros estão em repouso e tipicamente alivia com os movimentos, impossibilitando o indivíduo de adormecer, associando-se à insônia inicial⁹.

Os DMPM são mioclonias repetidas dos membros durante o sono que podem fragmentá-lo e causar sintomas de sono não reparador e de insônia de manutenção. O mais comum é o envolvimento dos membros inferiores. Se forem

assintomáticos, não são considerados doença. Sua prevalência é maior que 30% em idosos⁶.

Os distúrbios respiratórios do sono, como apneia obstrutiva do sono e apneia central do sono (com ou sem a respiração de Cheyne-Stokes), são mais prevalentes em idosos. A associação desses transtornos com o sono fragmentado ou sintomas de insônia de manutenção também pode ocorrer, portanto torna-se necessária a inclusão dessas doenças como causa de insônia²³.

Diagnóstico

O diagnóstico é clínico, baseando-se em uma história clínica detalhada dos problemas do sono e das comorbidades relevantes, obtida com o próprio paciente, companheiros(as) e/ou cuidadores. As comorbidades incluídas são: doenças neurológicas (migrânea, AVC e demências), dor crônica, endocrinopatias (hipertireoidismo), doença pulmonar obstrutiva crônica, asma, refluxo gastroesofágico, insuficiência cardíaca, depressão, transtornos bipolar e de ansiedade. O uso de medicamentos como sedativos, antidepressivos, esteroides e anti-histamínicos deve ser revisto. A avaliação dos sintomas de insônia deve considerar sua natureza, frequência, evolução, duração e resposta ao tratamento⁹.

Instrumentos como diário do sono e questionários de insônia podem ser úteis e complementar a anamnese. O índice de gravidade da insônia mede os sintomas subjetivos e as repercussões negativas da insônia. Um escore maior que 14 sugere insônia²⁴. Já o Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh mede 7 domínios do sono no período do último mês²⁵. Uma pontuação maior que 5 indica sono de qualidade ruim²⁵.

Aspectos temporais do sono (horário de ir para a cama ou acordar, tentativas de dormir), condições quantitativas do sono (latência para o início do sono, número e duração dos despertares,

tempo acordado após iniciar o sono e tempo total do sono) e circunstâncias qualitativas do sono (qualidade e satisfação do sono) devem ser inqueridos⁹.

Fatores comportamentais, como uso de eletrônicos (celular, TV) podem interferir na síntese de melatonina e, adversamente, afetar o ritmo circadiano do ciclo vigília-sono. Condições como temperatura do quarto, intensidade da luz, nível de ruído, sono do companheiro(a) também devem fazer parte da avaliação⁹.

O médico ainda deve perguntar sobre as queixas relacionadas à apneia do sono (ronco, paradas respiratórias), à SPI, aos distúrbios do ritmo circadiano, além dos usos de álcool, bebidas cafeinadas, cigarros e outras substâncias ou medicamentos que afetam a qualidade do sono⁹.

- **Polissonografia:** de rotina; não está recomendada para a avaliação da insônia. Entretanto ela deve ser solicitada nos casos em que há suspeita de outros distúrbios de sono que possam ou não contribuir para a insônia²⁶.
- **Actigrafia:** registra as acelerações e desacelerações dos movimentos corporais que indiretamente indicam vigília e sono. Pode ser feita por 28 dias, sendo útil para auxiliar nos diagnósticos de insônia e distúrbios do ritmo circadiano, bem como na resposta ao tratamento²⁷.

Tratamento

Se não tratada, a insônia acarreta várias consequências médicas e psicológicas para o indivíduo. O tratamento inclui as medidas não farmacológicas e farmacológicas, destacando que os medicamentos apresentam meia-vida mais prolongada em idosos, tornando-os mais vulneráveis aos efeitos adversos. O tratamento

não farmacológico deve ser tentado antes do farmacológico²⁸.

- **Medidas não farmacológicas:** incluem medidas de higiene do sono, terapia cognitivo-comportamental e as abaixo descritas²⁸.
- **Higiene do sono:** evitar cochilos durante o dia, manter escalas regulares para dormir e acordar, evitar bebidas cafeinadas, nicotina e álcool, além de exercícios 6 horas antes do horário de adormecer²⁹.
- **Terapia cognitivo-comportamental (TCC):** quando as medidas de higiene do sono não são efetivas, deve-se optar por essa terapia. É considerada a primeira linha de tratamento para a insônia no adulto³⁰. Consiste em seis a dez sessões com terapeuta treinado na área, com foco em corrigir pensamentos e comportamentos que interferem no sono. Na prática, o acesso só é disponível nos centros especializados em distúrbios do sono³⁰.
- **Técnica de restrição do sono:** envolve restrição do tempo de cama a partir do número de horas em que o sono ocorre até o ponto em que sua eficiência melhore, quando é permitido aumentar gradualmente o tempo na cama³¹.
- **Terapia do controle de estímulo:** consiste em associar a cama somente ao momento de dormir. A cama não deve ser usada para leituras, trabalho, alimentação etc., devendo o indivíduo sair da cama caso não durma em 15 minutos³².

Terapia farmacológica

São os sedativos benzodiazepínicos, não benzodiazepínicos, agonistas receptores da

melatonina, antidepressivos e antagonistas dos receptores da orexina. A Academia Americana do Sono publicou sua diretriz prática para o tratamento farmacológico da insônia baseada no nível de evidência para cada classe de medicamentos³³.

- Sedativos benzodiazepínicos e não benzodiazepínicos

Ambos apresentam o mesmo mecanismo de ação e atuam no receptor tipo A do ácido gama-aminobutírico. A diferença é que os não benzodiazepínicos, também conhecidos como “drogas Z” (zolpidem, zopiclona, eszopiclona e zaleplon), são mais seletivos para o receptor da subclasse A1 (**Figura 2**), causando sedação com mínimos efeitos ansiolítico, amnésico e anticonvulsivante³⁴. Ambas as classes tratam efetivamente a insônia, melhorando os parâmetros da latência do sono, do número de despertares durante a noite e da qualidade de sono em curto prazo. Já em longo prazo, benzodiazepínicos podem causar tolerância, dependência, insônia de rebote, sedação re-

sidual, falta de coordenação motora, prejuízo cognitivo e aumento de quedas em idosos institucionalizados³⁴.

A farmacocinética difere entre o zolpidem, o zaleplon, a zopiclona e a eszopiclona. Zaleplon e zolpidem têm meia-vida mais curta (1,0 e 2,5h, respectivamente) e, portanto, apresentam menos efeito residual que a zopiclona e a eszopiclona. Estas têm meia vida mais longa (3,5-6h), portanto são mais indicadas para a insônia de manutenção do que os fármacos com meia-vida curta. Todas essas drogas têm rápido início de ação, encurtando a latência do sono e tornando-se úteis na insônia de início de sono. Embora os benefícios superem os prejuízos, uma atenção deve ser dada às alterações da concentração, principalmente ao dirigir, quando do uso de zopiclona ou eszopiclona³⁵.

Devido aos efeitos adversos e à resposta equivalente ou superior da TCC como terapia em longo prazo, o uso dos hipnóticos benzo e não benzodiazepínicos deve ser prescrito com critérios, ou até evitado nos idosos, principalmente nos acometidos por demência. Em idosos dá-se preferência às drogas Z, em função do seu perfil de segurança³⁶, comparado ao dos benzodiazepínicos. Sugere-se que esses fármacos sejam usados em sua menor dose e pelo menor tempo possível (máximo de 6 meses)³⁶.

- Antidepressivos³³

Apresentam, propriedades sedativas:

1. Trazodona: é amplamente prescrita na insônia nas doses de 25 a 100 mg. Reduz a latência e melhora a eficiência do sono. Entre os efeitos adversos estão tonturas, arritmias cardíacas, hipotensão ortostática e potencial priapismo, que podem ser significantes na população idosa³³.

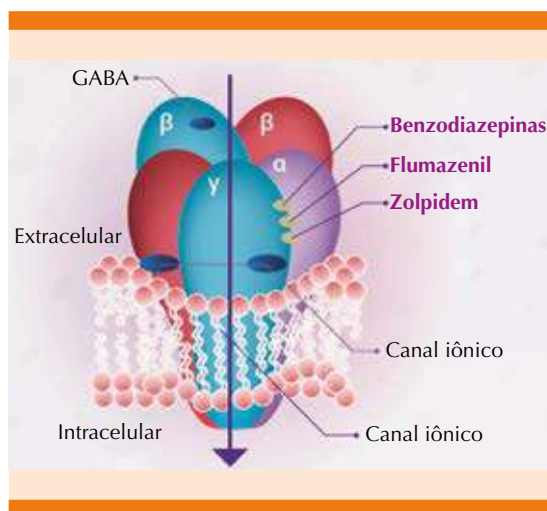


Figura 2. Ação dos fármacos nos receptores GABA. Adaptada de: Jacobson SA. American Psychiatric Publishing; 2014.³⁴

2. Doxepina: age nos receptores H1 da histamina. As doses são de 3 a 6 mg. Em idosos de 65 anos ou mais as doses de 1 a 3 mg melhoraram a latência do sono, a eficiência, a duração e a qualidade do sono, além de outros desfechos, em um período de 12 semanas³⁷.
3. Mirtazapina: É um antidepressivo que age como antagonista do 5-HT₂, melhorando os parâmetros do sono anteriormente referidos. Devido a algumas evidências de habituação para o efeito sedativo, sugere-se que deva ser usado para insônia na presença de depressão³³.

- Melatoninérgicos³³

1. Melatonina: na dose de 2 mg foi aprovada pelo FDA (*Food and Drug Administration*, agência reguladora dos EUA) para indivíduos acima de 55 anos com base no declínio da sua produção com a idade. Alguns estudos mostram sua eficácia, contudo a recomendação formal para o tratamento da insônia requer pesquisas adicionais³³. Para idosos com demência, particularmente os institucionalizados, a melatonina ou os agonistas melatoninérgicos, associados à fototerapia e a mudanças na higiene do sono e no ambiente, podem melhorar o sono, sabendo-se que tais pacientes estão sob maior risco de efeitos adversos dos sedativos hipnóticos³³.
2. Agonistas receptores da melatonina: a ramelteona foi aprovada pelo FDA para o tratamento da insônia, e está disponível no Brasil. Em idosos

reduziu a latência do sono em um período de 5 semanas, sem rebote de insônia com a sua retirada³⁸ e sem associação com efeitos adversos. Mais estudos com idosos são necessários para avaliar sua eficácia³³.

- Valeriana³³

Acredita-se que seu mecanismo de ação se dê a partir da interação com os receptores GABA. Há poucos e limitados estudos avaliando sua eficácia no tratamento da insônia do idoso³³.

- Antagonista do receptor da orexina – suvorexant³⁹

É a primeira droga aprovada pelo FDA como antagonista dual do receptor da orexina, um neurotransmissor que atua na promoção da vigília. A dose utilizada pode ser de até 20 mg. É eficaz em reduzir a latência e aumentar o tempo de sono. Há estudos sobre ela entre idosos e não idosos, não revelando diferenças entre tais pacientes²⁴. Foi bem tolerada em idosos, no entanto faltam estudos em longo prazo.

CONCLUSÕES

A insônia apresenta consideráveis desfechos negativos que impactam a saúde e a qualidade de vida, particularmente em idosos. Uma história clínica detalhada é capaz de identificar os numerosos fatores que contribuem para a insônia. Medidas de higiene do sono devem sempre ser implementadas. O tratamento cognitivo e comportamental deve ser indicado quando possível na insônia crônica. Atualmente a prescrição das drogas Z (zolpidem, eszopiclona) para insônia em idosos, incluindo os acima de 80 anos, tem aumentado consideravelmente no mundo. Com relação à segurança e à tolerância, estudos sugerem baixos riscos de sonolência diurna e de prejuízos na memória e no desempenho

psicomotor, desde que utilizada nas doses preconizadas. Recomendam-se monitorização dos efeitos adversos e utilização pelo menor tempo possível. Assim, em idosos, essas drogas parecem ser efetivas em doses baixas e por curto período.^{9,33-36}

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ohayon MM, Carskadon MA, Guilleminault C, Vitiello MV. Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: Developing normative sleep values across the human lifespan. *Sleep*. 2004;27(7):1255–73.
- United Nations; Department of Economics and Social Affairs: Population Division. World population ageing: 1950–2050. [Internet]. New York: 2015. Disponível em: <http://www.un.org/esa/population/publications/worldageing19502050/>. Acesso em: janeiro de 2022.
- Ohayon MM, Vecchierini MF. Normative sleep data, cognitive function and daily living activities in older adults in the community. *Sleep*. 2005;28(8):981–9.
- Carskadon MA, van den Hoed J, Dement WC. Sleep and daytime sleepiness in the elderly. *J Geriatr Psychiatry*. 1980;13:135–51.
- Patel D, Steinberg J, Patel P. Insomnia in the Elderly: A Review. *J Clin Sleep Med*. 2018;14(6):1017–1024.
- American Academy of Sleep Medicine; Task Force. International Classification of Sleep Disorders. 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2014.
- Reid KJ, Martinovich Z, Finkel S, Statsinger J, Golden R, Harter K, et al. Sleep: A Marker of Physical and Mental Health in the Elderly. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2006;14(10):860–66.
- Soares CN. Insomnia in women: an overlooked epidemic? *Arch Womens Ment Health*. 2005 Nov;8(4):205–13.
- Ancoli-Israel S. Insomnia in the elderly: A review for the primary care practitioner. *Sleep*. 2000;23(suppl 1):S23–S30.
- Blackwell T, Yaffe K, Ancoli-Israel S, Schneider JL, Cauley JA, Hillier TA, et al. Poor sleep is associated with impaired cognitive function in older women: the Study of Osteoporotic Fractures. *J Gerontol. Med Sci*. 2006;61(4):405–10.
- Stone KL, Ewing SK, Lui LY, Ensrud KE, Ancoli-Israel S, Bauer DC, et al. Self-reported sleep and nap habits and risk of falls and fractures in older women: the study of osteoporotic fractures. *J Am Geriatr Soc*. 2006;54(8):1177–83.
- Schwartz S, McDowell Anderson W, Cole SR, Cornoni-Huntley J, Hays JC, et al. Insomnia and heart disease: a review of epidemiologic studies. *J Psychosom Res*. 1999;47(4):313–33.
- Palagini L, Bruno RM, Gemignani A, Baglioni C, Ghiadoni L, Riemann D. Sleep loss and hypertension: a systematic review. *Curr Pharm Des*. 2013;19(13):2409–19.
- Laugsand LE, Vatten LJ, Platou C, Janszky I. Insomnia and the risk of acute myocardial infarction: a population study. *Circulation*. 2011;124(19):2073–81.
- Cooke JR, Ancoli-Israel S. Normal and abnormal sleep in the elderly. *Handb Clin Neurol*. 2011;98:653–65.
- Cole MG, Dendukuri N. Risk factors for depression among elderly community subjects: a systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2003;160(6):1147–56.
- Jaussent I, Bouyer J, Ancelin ML, Akbaraly T, Pérès K, Ritchie K, et al. Insomnia and daytime sleepiness are risk factors for depressive symptoms in the elderly. *Sleep*. 2011;34(8):1103–10.
- Nowell PD, Buysse DJ. Treatment of insomnia in patients with mood disorders. *Depress Anxiety*. 2001;14(1):7–18.
- Foley DJ, Ancoli-Israel S, Britz P, Walsh J. Sleep disturbances and chronic disease in older adults: Results of the 2003 National Sleep Foundation. *Sleep in America Survey*. *J Psychosom Res*. 2004;56(5):497–502.
- McCurry SM, Ancoli-Israel S. Sleep Dysfunction in Alzheimer's Disease and Other Dementias. *Curr Treat Options Neurol*. 2003 May;5(3):261–272.
- Hita-Yanez E, Atienza M, Gil-Neciga E, Cantero JL. Disturbed sleep patterns in elders with mild cognitive impairment: the role of memory decline and ApoE ε4 genotype. *Curr Alzheimer Res*. 2012;9(3):290–7.
- Borges CR, Poyares D, Piovezan R, Nitrini R, Brucki S. Alzheimer's disease and sleep disturbances: a review. *Arq Neuropsiquiatr*. 2019 Nov;77(11):815–824.
- Gehrman PR, Martin JL, Shochat T, Nolan S, Corey-Bloom J, Ancoli-Israel S. Sleep-disordered breathing and agitation in institutionalized adults with Alzheimer's disease. *Am J Geriatr Psychiatry*. Jul-Aug 2003;11(4):426–33.
- Bastien CH, Vallieres A, Morin CM. Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. *Sleep Med*. 2001;2(4):297–307.
- Buysse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*. 1989;28(2):193–213.
- Littner M, Hirshkowitz M, Kramer M, Kapen S, Anderson WM, Bailey D, et al. Practice parameters for using polysomnography to evaluate insomnia: an update. *Sleep*. 2003 Sep;26(6):754–60.
- Morgenthaler T, Alessi C, Friedman L, Owens J, Kapur V, Boehlecke B, et al. Practice parameters for the use of actigraphy in the assessment of sleep and sleep disorders: an update for 2007. *Sleep*. 2007 Apr;30(4):519–29.
- NIH State-of-the-Science Conference Statement on manifestations and management of chronic insomnia in adults. *NIH Consens State Sci Statements*. 2005 Jun 13–15;22(2):1–30.
- Riemann D, Perlis ML. The treatments of chronic insomnia: a review of benzodiazepine receptor agonists and psychological and behavioral therapies. *Sleep Med Rev*. 2009 Jun;13(3):205–14.

30. Montgomery P, Dennis J. Cognitive behavioural interventions for sleep problems in adults aged 60+. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002(2):CD003161.
31. Spielman AJ, Saskin P, Thorpy MJ. Treatment of chronic insomnia by restriction of time in bed. *Sleep.* 1987 Feb;10(1):45–56.
32. Bootzin RR, Epstein D, Wood JM. *Case Studies in Insomnia: Stimulus Control Instruction.* New York, NY: Plenum Medical; 1991.
33. Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, Neubauer DN, Heald JL. Clinical practice guideline for the pharmacologic treatment of chronic insomnia in adults: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med.* 2017;13(2):307–49.
34. Jacobson SA. *Clinical Manual of Geriatric Psychopharmacology.* 2nd ed. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2014.
35. Drover DR. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of short-acting hypnotics: zaleplon, zolpidem and zopiclone. *Clin Pharmacokinet.* 2004;43(4):227–38.
36. Kajiwara A, Yamamura M, Murase M, Koda H, Hirota S, Ishizuka T, et al. Safety analysis of zolpidem in elderly subjects 80 years of age or older: adverse event monitoring in Japanese subjects. *Aging Ment Health.* 2016;20(6):611–5.
37. Krystal AD, Durrence HH, Scharf M, Jochelson P, Rogowski R, Ludington E, et al. Efficacy and safety of doxepin 1 mg and 3 mg in a 12-week sleep laboratory and outpatient trial of elderly subjects with chronic primary insomnia. *Sleep.* 2010;33(11):1553–61.
38. Zammit G, Wang-Weigand S, Rosenthal M, Peng X. Effect of ramelteon on middle of the night balance in older adults with chronic insomnia. *J Clin Sleep Med.* 2009;5(1):34–40.
39. Norman JL, Anderson SL. Novel class of medications, orexin receptor antagonists, in the treatment of insomnia - critical appraisal of suvorexant. *Nat Sci Sleep.* 2016;8:239–247.

Impacto da insônia na rotina diária

Dra. Rosa Hasan

Eszopiclone for insomnia

Rösner S, Englbrecht C, Wehrle R, Hajak G, Soyka M. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Oct 10;10(10):CD010703.

Abstract

Background: Insomnia is a major public health issue affecting between 6% to 10% of the adult population in Western countries. Eszopiclone is a hypnotic drug belonging to a newer group of hypnotic agents, known as new generation hypnotics, which was marketed as being just as effective as benzodiazepines for this condition, while being safer and having a lower risk for abuse and dependence. It is the aim of the review to integrate evidence from randomised controlled trials and to draw conclusions on eszopiclone's efficacy and safety profile, while taking methodological features and bias risks into consideration.

Objectives: To assess the efficacy and safety of eszopiclone for the treatment of insomnia compared to placebo or active control.

Search methods: We searched the Cochrane Central Register of Controlled trials (CENTRAL), MEDLINE, Embase, PsycINFO, PSYNDX and registry databases (WHO trials portal, ClinicalTrials.gov) with results incorporated from searches to 10 February 2016. To identify trials not registered in electronic databases, we contacted key informants and searched reference lists of identified studies. We ran an update search (21 February 2018) and have placed studies of interest in awaiting classification/ongoing studies. These will be incorporated into the next version of the review, as appropriate.

Selection criteria: Parallel group randomised controlled trials (RCTs) comparing eszopiclone with either placebo or active control were inclu-

Médica neurologista e especialista em Medicina do Sono.
Coordenadora do Laboratório de Sono e Ambulatório (ASONO) do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Recebido: 20 de Junho de 2022

Aceito: 20 de Julho de 2022

Correspondência
equipemedica@mpgrupo.com.br

Este artigo deve ser citado como:
Hasan R. Impacto da insônia na rotina diária. Med Int Méx. 2022; 38 (Supl. 1): S32-S40.

ded in the review. Participants were adults with insomnia, as diagnosed with a standardised diagnostic system, including primary insomnia and comorbid insomnia.

Data collection and analysis: Two authors independently extracted outcome data; one reviewer assessed trial quality and the second author cross-checked it.

Main results: A total of 14 RCTs, with 4732 participants, were included in this review covering short-term (≤ 4 weeks; 6 studies), medium-term (> 4 weeks ≤ 6 months; 6 studies) and long-term treatment (> 6 months; 2 studies) with eszopiclone. Most RCTs included in the review included participants aged between 18 and 64 years, three RCTs only included elderly participants (64 to 85 years) and one RCT included participants with a broader age range (35 to 85 years). Seven studies considered primary insomnia; the remaining studies considered secondary insomnia comorbid with depression (2), generalised anxiety (1), back pain (1), Parkinson's disease (1), rheumatoid arthritis (1) and menopausal transition (1). Meta-analytic integrations of participant-reported data on sleep efficacy outcomes demonstrated better results for eszopiclone compared to placebo: a 12-minute decrease of sleep onset latency (mean difference (MD) -11.94 min, 95% confidence interval (CI) -16.03 to -7.86; 9 studies, 2890 participants, moderate quality evidence), a 17-minute decrease of wake time after sleep onset (MD -17.02 min, 95% CI -24.89 to -9.15; 8 studies, 2295 participants, moderate quality evidence) and a 28-minute increase of total sleep time (MD 27.70 min, 95% CI 20.30 to 35.09; 10 studies, 2965 participants, moderate quality evidence). There were no significant changes from baseline to the first three nights after drug discontinuation for sleep onset latency (MD 17.00 min, 95% CI -4.29 to 38.29; 1 study, 291 participants, low quality evidence) and wake time after sleep onset (MD -6.71 min, 95% CI -21.25 to 7.83; 1

study, 291 participants, low quality evidence). Adverse events during treatment that were documented more frequently under eszopiclone compared to placebo included unpleasant taste (risk difference (RD) 0.18, 95% CI 0.14 to 0.21; 9 studies, 3787 participants), dry mouth (RD 0.04, 95% CI 0.02 to 0.06; 6 studies, 2802 participants), somnolence (RD 0.04, 95% CI 0.02 to 0.06; 8 studies, 3532 participants) and dizziness (RD 0.03, 95% CI 0.01 to 0.05; 7 studies, 2933 participants). According to the GRADE criteria, evidence was rated as being of moderate quality for sleep efficacy outcomes and adverse events and of low quality for rebound effects and next-day functioning.

Authors' conclusions: Eszopiclone appears to be an efficient drug with moderate effects on sleep onset and maintenance. There was no or little evidence of harm if taken as recommended. However, as certain patient subgroups were underrepresented in RCTs included in the review, findings might not have displayed the entire spectrum of possible adverse events. Further, increased caution is required in elderly individuals with cognitive and motor impairments and individuals who are at increased risk of using eszopiclone in a non-recommended way.

Lower doses of sublingual Zolpidem are more effective than oral Zolpidem to anticipate sleep onset in healthy volunteers

Valente KD, Hasan R, Tavares SM, Gattaz WF. *Sleep Med.* 2013 Jan;14(1):20-3

Abstract

Objective: To compare the efficacy of sublingual Zolpidem (5 and 10mg) to conventional oral Zolpidem (10mg).

Methods: This was an open, randomized, double-blind, double-dummy, controlled, and

single center study. The study took place at the Laboratory of Clinical Neurophysiology and total number of participants was 58 volunteers completed the study whose demographics of age, gender, body mass index (BMI) were similar among everyone. Scores in Epworth, Pittsburgh, Beck and Hamilton Scales did not differ among groups. A model of transient insomnia was determined by the sleep anticipation in 120-minute. Subjects were randomly divided in three groups for drug administration (5mgSL; 10mgSL and 10mg oral), given in a single dose prior to polysomnography (PSG). Sleep parameters were assessed by PSG and post-sleep questionnaires.

Results: A significant main treatment effect was evident considering the sleep onset latency (SOL) and persistent sleep latency (PSL). An earlier sleep onset was induced by SL Zolpidem 10mg (SOL= $p<0.004$; PSL= $p<0.006$) and SL Zolpidem 5mg (SOL= $p<0.025$; PSL= $p<0.046$) compared to oral Zolpidem 10mg. Subjects that received SL Zolpidem 10mg reported an earlier sleep onset (latency to sleep and latency until persistent sleep) when compared to subjects from other groups ($p<0.005$).

Conclusions: Sublingual Zolpidem, both 5 and 10mg, induced faster sleep initiation than 10mg oral Zolpidem. A subjective perception of earlier sleep onset was reported by subjects using SL 10mg.

ESTUDOS NA ÍNTEGRA DISPONÍVEIS ATRAVÉS DO SAC

Introdução

O termo insônia é comumente utilizado em diversas queixas de sono de má qualidade, inabilidade de iniciar ou manter o sono, acreditando-se que cerca de um terço da população

apresente essas condições em algum momento da vida¹.

A insônia pode ser um sintoma decorrente de condições médicas, psiquiátricas ou comportamentais, ou pode constituir uma entidade própria, denominada transtorno de insônia (TI). O conceito de TI engloba as queixas noturnas de dificuldade de início e/ou manutenção do sono, ou ainda despertar antes do horário desejado, desde que haja condições propícias para que o mesmo ocorra (ambiente, horário), com consequências no funcionamento diurno do indivíduo². Em outras palavras, consideramos a insônia um transtorno quando preenche critérios determinados e descritos no **Quadro 1**. Fora desses critérios a insônia é considerada um sintoma^{1,2}.

Queixas comuns diurnas relacionadas ao TI são fadiga, deficit de atenção e/ou concentração e memória, alterações do humor, irritabilidade, falta de motivação, maior propensão a erros e acidentes, além de sintomas somáticos, como tensão, cefaleia, manifestações gastrointestinais e dor. Os insones crônicos costumam também apresentar ansiedade antecipatória com o próprio desempenho do sono².

O TI pode ocorrer isoladamente, de maneira comórbida ou mesmo associado à outra condição, considerado agudo ou crônico dependendo de sua duração. Como a insônia crônica pode ter curso clínico próprio, é difícil estabelecer claramente a sua relação de causalidade com outras condições médicas e psiquiátricas. Ela pode representar fator de risco, sintoma prodromico ou, ainda, sintoma residual decorrente de tais situações².

A prevalência do TI crônica é de cerca de 10% da população, sendo maior em determinados

Quadro 1. Critérios diagnósticos de transtorno de insônia segundo Academia Americana de Sono

A. O paciente relata, ou os pais ou cuidadores observam, um ou mais dos seguintes sintomas:	
<ul style="list-style-type: none">• Dificuldade em iniciar o sono.• Dificuldade em manter o sono.• Despertar antes do desejado.	<ul style="list-style-type: none">• Resistência a ir para a cama no horário apropriado.• Dificuldade para dormir sem a intervenção dos pais ou cuidadores.
B. Paciente relata, ou os pais ou cuidadores observam, um ou mais dos seguintes sintomas relacionados à dificuldade para dormir no período noturno:	
<ul style="list-style-type: none">• Fadiga/mal-estar.• Comprometimento da atenção, concentração ou memória• Prejuízo no desempenho social, familiar, ocupacional ou acadêmico.• Distúrbio do humor/irritabilidade.• Sonolência diurna.	<ul style="list-style-type: none">• Problemas comportamentais (ex: hiperatividade, impulsividade, agressividade).• Redução da motivação/energia/iniciativa.• Propensão para erros/acidentes.• Insatisfação ou preocupação com o sono.
C. As queixas relacionadas ao ciclo vigília-sono não podem ser explicadas somente por oportunidades inadequadas para o sono (ou seja, tempo suficiente é alocado para o sono) ou circunstâncias inadequadas para o sono (ou seja, o ambiente é seguro, escuro, silencioso e confortável).	
D. O distúrbio do sono e os sintomas diurnos associados ocorrem pelo menos 3 vezes na semana.	
E. O distúrbio do sono e os sintomas diurnos associados estão presentes por pelo menos 3 meses.	
F. A dificuldade para dormir não é mais bem explicada por outro transtorno do sono.	

Observação: no TI de curta duração os sintomas estão presentes há menos de 3 meses.

Adaptado de: American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders; 2014.2.

grupos como, por exemplo, idosos e portadores de transtornos psiquiátricos¹.

Consequências da insônia

A literatura mostra que as consequências adversas da insônia em longo prazo na saúde, no metabolismo e na produtividade são substanciais e associadas ao aumento dos gastos com saúde³. Estudos acerca do impacto econômico da insônia, ao abordarem os custos diretos (consultas, exames e medicamentos) e indiretos (acidentes, absenteísmo e menor produtividade), concluem que o custo da insônia não tratada é substancialmente maior que aquele relativo ao seu tratamento⁴.

Além disso, as principais consequências do transtorno de insônia compreendem disfunções de naturezas individual e coletiva (custos sociais) tais como:

- maior morbimortalidade: cardiovascular⁵, endócrino-metabólico (por exemplo: diabetes, obesidade)⁶, dor crônica⁷;
- aumento de marcadores inflamatórios⁸;
- maiores repercussões de saúde mental⁹⁻¹³: transtornos do humor, transtornos ansiosos, queixas cognitivas, além de elevações dos riscos de abuso de substâncias e de suicídio;
- reduções do desempenho sócio-ocupacional e dos índices de qualidade de vida¹⁴;
- aumento dos riscos de acidentes de trabalho e de trânsito¹⁵.

Estudos recentes demonstram que pacientes insones que dormem menos (demonstrado por métodos objetivos, como polissonografia e ac-

tigrafia) possuem prognóstico pior em diversos parâmetros em comparação com aqueles que dormem mais; o tempo de 6 horas de sono mostrou-se um marco temporal na definição de “sono curto” nesses trabalhos¹⁶.

Diagnóstico da insônia

A insônia pode ser classificada pelo seu curso (aguda, recorrente ou crônica), pela duração de sono que o paciente ainda apresenta (tempo de sono menor ou maior do que 6 horas) e pelo momento em que a dificuldade para dormir ocorre durante a noite (inicial, manutenção e despertar precoce)².

O diagnóstico do TI é essencialmente clínico e baseado em critérios bem estabelecidos². Uma anamnese detalhada é fundamental, levando em consideração os sintomas noturnos, diurnos, o curso e a duração da insônia, bem como antecedentes clínicos e psiquiátricos, hábitos de sono, estilo de vida, usos de medicações e substâncias³.

O TI deve ser discriminado de dificuldades situacionais decorrentes de circunstâncias do ambiente, tais como ruído excessivo, luz intensa, extremos de temperaturas e regiões com falta de segurança. Parceiros de cama que roncam alto e se movem excessivamente também podem atrapalhar o sono. Em casos assim, o termo transtorno de insônia crônica não se aplica².

Sono fragmentado e sintomas de insônia são queixas comuns em paciente com apneia obstrutiva do sono. Em geral, há queixas de roncos, engasgos e pausas respiratórias presenciadas, contudo tais sinais podem passar despercebidos no caso de o paciente dormir só².

Outro importante diagnóstico diferencial são os transtornos de ritmo circadiano. Uma apresentação clínica de insônia como dificuldade para iniciar o sono deve ser diferenciada do transtorno

de atraso de fase do sono, caracterizado por dificuldades de adormecer bem como de acordar cedo (em horários socialmente requeridos). Por outro lado, dificuldades em manter o sono e despertar precoce devem ser diferenciados do transtorno de avanço de fase. Nesse caso, o início do sono é consistentemente anterior ao desejado, há esforço significativo em se manter acordado até mais tarde e incômodo ao acordar muito cedo. Em ambas as condições, o tempo total de sono encontra-se preservado, desde que haja oportunidade e flexibilidade na agenda de sono, permitindo que o indivíduo durma conforme seu ritmo².

O uso de um diário de sono pode ser um complemento à anamnese. Ele permite ver com mais pormenores os hábitos de sono dia após dia, checar a higiene do sono (cochilos, tempo de cama elevado), estimar a percepção de sono e eliminar um eventual viés de memória¹⁷.

A polissonografia ajuda a descartar outros distúrbios do sono (por exemplo: apneia do sono), avaliar a possibilidade de algum grau de má percepção do sono, investigar possíveis divergências das queixas subjetivas do paciente com o quadro clínico presente e mensurar a resposta de um tratamento instituído (efetividade, especialmente se persistirem as queixas a despeito do tratamento)¹⁷.

A monitorização por 2 a 3 semanas com actigrafia auxilia no diagnóstico diferencial com distúrbios de ritmo, má higiene do sono e má percepção do sono. Apesar de a actigrafia ainda ser pouco utilizada na prática clínica, pode ser muito útil no diagnóstico diferencial e no seguimento do TI¹⁷.

Tratamento

O tratamento do TI deve ser individualizado e o paciente precisa colaborar, adotando novo estilo de vida compatível com um sono saudável.

Atualmente as pessoas vêm adotando hábitos prejudiciais ao sono, priorizando a produtividade em vez do repouso, descuidando dos horários de alimentação e consumindo um excesso de substâncias estimulantes (por exemplo, caféina). Com o advento e a popularização dos smartphones, tablets e computadores, passamos horas conectados, expostos à luminosidade intensa e a conteúdos estimulantes durante a noite, muitas vezes atrasando o horário de sono e levando ao encurtamento do tempo do mesmo. Outro problema que vem se observando é o crescimento do sedentarismo.

A higiene do sono é o conjunto de hábitos e comportamentos que favorecem o sono^{18,19}. São medidas simples que influenciam nossa rotina e nos ajudam a dormir melhor, além de ser indicadas para todos, especialmente aos portadores de TI. No **Quadro 2** estão resumidas as principais orientações de higiene do sono a serem adotadas de forma personalizada com intuito de promover um sono saudável¹⁹.

Dos tratamentos não farmacológicos, o que apresenta maior nível de evidência é a terapia cognitivo-comportamental para insônia (TCC-i), apresentando eficácia comparável à do tratamento farmacológico, com resultados mais duradouros em longo prazo. Pode ser utilizada isoladamente ou em combinação com a terapia farmacológica^{18,19}.

A TCC-i consiste em seis a dez sessões com terapeuta treinado em trabalhar mudanças de comportamentos mal adaptativos e crenças disfuncionais, que atuam como perpetuadores do quadro de insônia. Usa como principais ferramentas a higiene do sono, as terapias cognitivas, de controle de estímulos e de restrição de tempo de cama, além das técnicas de relaxamento, entre outras²⁰.

Segundo as diretrizes brasileiras e internacionais, são três as condições em que o tratamento farmacológico para o TI deve ser a escolha principal^{20,21}:

Quadro 2. Orientações para higiene do sono

Orientações para um sono saudável
Estabelecer horários regulares de sono, mesmo em período de férias e finais de semana.
Não passar o dia preocupado com o sono.
Sair da cama se não conseguir dormir em cerca de 30 minutos.
Levantar e procurar realizar atividades relaxantes (leitura, ouvir música). Só retornar para a cama quando estiver com sono.
Evitar uso de estimulantes e tabaco 4 a 6 horas antes do período de sono.
Evitar atividade física 6 horas antes do horário de dormir.
Evitar cochilos ao longo do dia.
Evitar refeições copiosas antes de dormir.
Evitar exposição à luz de forte intensidade a partir do final da tarde, porém durante a manhã é recomendada a exposição à luz solar.
Cuidados com o ambiente: luminosidade, ruídos, temperatura.
Evitar ficar conferindo o relógio durante a noite, ficando ansioso com o sono.
Utilizar o ambiente do quarto para dormir ou para namorar.

Adaptado de: Riemann D et al. Sleep Med Rev; 2009.19.

- quando há impossibilidade de acesso à TCC-I;
- quando não há adequada adesão à TCC-I;
- diante da falha terapêutica da TCC-I.

Outra situação em que o tratamento farmacológico é indicado são os casos de insônes com tempo total de sono curto (menos do que 6 horas)²¹.

As principais classes terapêuticas utilizadas no tratamento da insônia são os hipnóticos agonistas do receptor GABA_A, os antidepressivos sedativos e o agente melatoninérgico, a ramelteona. Fora do Brasil, ainda há o antagonista dual do receptor da orexina/hipocretina, suvorexanto²¹. Os Quadros 3 e 4 contêm informações dos hipnóticos, agonistas GABA_A e antidepressivos disponíveis no Brasil^{19,20,21}.

Quadro 3. Agonistas seletivos do receptor GABA-A

Medicamento	Apresentação	Tempo de meia-vida
Zolpidem	10 mg oral	0.5 a 3.5 h
	5 mg sublingual	0.5 a 3.5 h
	6.25 mg CR	6 h
	12 mg CR	6 h
Zopiclona	7.5 mg	5 a 6 h
Eszopiclona	2 mg	6 h
	3 mg	6 h

Quadro 4. Antidepressivos recomendados para tratamento da insônia

Medicamento	Doses recomendadas
Amitriptilina	12.5 a 50 mg à noite
Mirtazapina	7.5 a 15 mg à noite
Trazodona	25 a 100 mg à noite
Doxepina	1 a 6 mg à noite

Adaptados de: Pentagna A et al. Insônia: do diagnóstico ao tratamento; 2019.21.

Os agentes benzodiazepínicos não são recomendados pelas últimas diretrizes nacionais e internacionais, devido aos potenciais riscos de tolerância, dependência e abuso, sendo atualmente substituídos pelos agentes seletivos do receptor GABA_A. Os riscos de desenvolvimento desses fenômenos adversos são significativamente menores nessa classe^{20,21,22}.

Não há evidência para usos de melatonina, fitoterápicos e anti-histamínicos em casos de insônia crônica, segundo as últimas diretrizes^{20,21,22}.

O zolpidem é um agonista seletivo do receptor alfa-1 de início de ação rápido e meia-vida curta que produz alterações mínimas na arquitetura do sono em voluntários saudáveis, mantendo as porcentagens dos estágios de sono e normalizando-o em pacientes insônes com alterações da arquitetura do sono. A apresentação sublingual reduz consideravelmente a latência do sono em comparação com a versão de liberação oral²³.

Ele deve ser utilizado ao deitar (devido à sua rápida ação), tratando a dificuldade de dormir que ocorre no início da noite, sendo útil nas insônias aguda, recorrente e crônica. Recomenda-se iniciar sempre com a dose de 5 mg, especialmente em idosos^{20,21,22}.

A zopiclona é um agonista não seletivo dos receptores alfa-1 e alfa-2, produzindo reduções do número e da duração dos despertares, diminuição da latência e aumento do tempo total de sono. Os efeitos indesejáveis são: sonolência, fadiga, irritabilidade, cefaleia e amnésia, podendo haver tolerância e dependência. Ao contrário do zolpidem, a zopiclona tem uma meia-vida mais longa, o que pode provocar efeitos cognitivos, no dia seguinte, relacionados com a dose e o tempo de sono. No entanto esse medicamento é mais adequado para tratar a insônia que surge no meio ou no final de noite^{20,21,22}.

A eszopiclona é um hipnótico não benzodiazepínico, reconhecido como o isômero (S) da zopiclona racêmico (S-zopiclona), isto é, um agonista atuando nas subunidades alfa-1 e alfa-2 do receptor GABA_A²⁴.

A eszopiclona é rapidamente absorvida e sua meia-vida é de aproximadamente 5 a 7 horas. A possibilidade de a eszopiclona produzir os dois aspectos da eficácia hipnótica (indução e manutenção do sono) é particularmente importante para a insônia crônica, uma vez que a queixa da insônia de meio de noite é mais frequente na prática clínica²⁴.

Portanto, a eszopiclona demonstra eficácia, com baixo risco de tolerância e manutenção de seus efeitos terapêuticos em longo prazo e, está indicada para as insônias intermediária e final. Dessa forma, a eszopiclona reduz o tempo de início do sono e a frequência dos despertares noturnos, aumentando a duração, a melhora e a qualidade do sono e do despertar^{20,21,22}.

Estudos demonstram que o tratamento prolongado com eszopiclona está associado com a manutenção de diversos índices subjetivos da qualidade e da continuidade do sono, sem evidência de tolerância ou sintomas de abstinência mesmo em subgrupos diferentes de pacientes^{20,22,24}.

CONCLUSÕES

A insônia é uma queixa prevalente e o TI causa enormes repercussões na saúde e na qualidade de vida do portador².

O tratamento da insônia crônica requer diagnóstico preciso, tratamento adequado de comorbidades, correção de hábitos e condicionamentos prejudiciais ao sono, bem como escolha individualizada do melhor hipnótico

considerando-se o fenótipo da insônia e o tempo de tratamento²⁰.

Os hipnóticos agonistas do receptor GABA_A, zolpidem e eszopiclona, são recomendados para tratamento de insônia aguda e recorrente, e devem ser utilizados de acordo com a apresentação clínica da insônia (início ou manutenção) e em conjunto com o tratamento não farmacológico²¹.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ohayon MM. Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. *Sleep Med Rev*. 2002;6(2):97–111.
2. American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders, 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2014.
3. Kryger M, Roth T, Dement W. Principles and Practice of Sleep Medicine. 6th edition. Amsterdam (The Netherlands): Elsevier; 2017. Section 11, Chapter 80, Insomnia: Recent developments and future directions; p. 757-60.
4. Daley M, Morin CM, LeBlanc M, Gregoire JP, Savard J. The economic burden of insomnia: direct and indirect costs for individuals with insomnia syndrome, insomnia symptoms, and good sleepers. *Sleep*. 2009;32(1):55–64.
5. Canivet C, Nilsson PM, Lindeberg SI, Karasek R, Östergren PO. Insomnia increases risk for cardiovascular events in women and in men with low socioeconomic status: A longitudinal, register-based study. *J Psychosom Res*. 2014;76(4):292–9.
6. Troxel WM, Buysse DJ, Matthews KA, Kip KE, Strollo PJ, Hall M, et al. Sleep symptoms predict the development of the metabolic syndrome. *Sleep*. 2010 Dec;33(12):1633-40.
7. Lautenbacher S, Kundermann B, Krieg JC. Sleep deprivation and pain perception. *Sleep Med Rev*. 2006 Oct;10(5):357-69.
8. Irwin MR, Olmstead R and Carroll JE. Sleep disturbance, sleep duration, and inflammation: A systematic review and meta-analysis of cohort studies and experimental sleep deprivation. *Biol Psychiatry*. 2016; 80(1):40–5.
9. Ford DE, Kamerow DB. Epidemiologic study of sleep disturbances and psychiatric disorders. An opportunity for prevention? *JAMA*. 1989;262(11):1479-84.
10. Gregory AM, Caspi A, Eley TC, Moffitt TE, O'Connor TG, Poulton R. Prospective longitudinal associations between persistent sleep problems in childhood and anxiety and depression disorders in adulthood. *J Abnorm Child Psychol*. 2005;33(2):157-63.
11. Gillin JC. Are sleep disturbances risk factors for anxiety, depressive and addictive disorders? *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1998;393:39-43.

12. Yaffe K, Falvey CM, Hoang T. Connections between sleep and cognition in older adults. *Lancet Neurol.* 2014;13(10):1017–28.
13. Nadorff R, Nazem S, Fiske A. Insomnia symptoms, nightmares, and suicide risk: duration of sleep disturbance matters. *Suicide Life Threat Behav.* 2013;43(2):139-49.
14. Ohayon M, Caulet M, Guilleminault C. How a general population perceives its sleep and how this relates to the complaint of insomnia. *Sleep.* 1997;20(9):715-23.
15. National Institutes of Health State of the Science Conference Statement. Manifestations and Management of Chronic Insomnia in Adults. *Sleep.* 2005;28(9):1049-57.
16. Vgontzas AN, Fernandez-Mendoza J. Insomnia with Short Sleep Duration: Nosological, Diagnostic, and Treatment Implications. *Sleep Med Clin.* 2013 Set 1;8(3):309-22.
17. Minhoto GR, Eckeli AL, Mendes GM. Diagnóstico do transtorno da insônia. In: Bacellar A, Pinot Jr. LR (coord.). *Insônia: do diagnóstico ao tratamento.* São Caetano do Sul, SP: Difusão Editora; São Paulo: Associação Brasileira do Livro, 2019. cap 3, p. 39-52.
18. Mitchell MD, Gehrman P, Perlis M, Umscheid CA. Comparative effectiveness of cognitive behavioral therapy for insomnia: a systematic review. *BMC Fam Pract.* 2012 May 25;13:40.
19. Riemann D, Perlis ML. The treatments of chronic insomnia: a review of benzodiazepine receptor agonists and psychological and behavioral therapies. *Sleep Med Rev.* 2009 Jun;13(3):205-14.
20. Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, Neubauer DN, Heald JL. Clinical Practice Guideline for the Pharmacologic Treatment of Chronic Insomnia in Adults: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med.* 2017 Feb 15;13(2):307-49.
21. Pentagna A, Bacelar A, Claudino LS, Assis M. Tratamento farmacológico do transtorno de insônia. In: Bacellar A, Pinot Jr. LR (coord.). *Insônia: do diagnóstico ao tratamento.* São Caetano do Sul, SP: Difusão Editora; São Paulo: Associação Brasileira do Livro, 2019. cap. 5, p. 87.
22. Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, Bjorvatn B, Dolenc Grosej L, Ellis JG, et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res.* 2017 Dec;26(6):675-700.
23. Valente KD, Hasan R, Tavares SM, Gattaz WF. Lower doses of sublingual Zolpidem are more effective than oral Zolpidem to anticipate sleep onset in healthy volunteers. *Sleep Med.* 2013 Jan;14(1):20-3.
24. Rösner S, Engbrecht C, Wehrle R, Hajak G, Soyka M. Eszopiclone for insomnia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Oct 10;10(10): CD010703.

<https://doi.org/10.24245/mim.v38iS1.7980>

A evolução da Bupropiona (extended release) XL

José Cássio do Nascimento Pitta

15 years of clinical experience with bupropion HCl: from bupropion to bupropion SR to bupropion XL. Fava M, Rush AJ, Thase ME, Clayton A, Stahl SM, Pradko JF, Johnston JA. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2005;7(3):106-13.

Abstract

Background: Bupropion has been available in the United States since 1989. Initially a thrice-daily immediate-release formulation, a twice-daily sustained-release formulation followed in 1996, and, in August 2003, a once-daily extended-release formulation was introduced. On the 15th anniversary of its introduction, we undertook a review of the background/history, mechanism of action, formulations, and clinical profile of bupropion.

Data sources: Major efficacy trials and other reports were obtained and reviewed from MEDLINE searches, review of abstracts from professional meetings, and the bupropion SR manufacturer's databases. Searches of English-language articles were conducted from June 2003 through August 2004. No time limit was specified in the searches, which were conducted using the search terms bupropion, bupropion SR, and bupropion XL.

Data synthesis: Bupropion inhibits the re-uptake of norepinephrine and dopamine neurotransmission without any significant direct effects on serotonin neurotransmission. Bupropion is an effective antidepressant with efficacy comparable to selective serotonin reuptake inhibitors and other antidepressants. It is well tolerated in short-and longer-term treatment. Headache, dry mouth, nausea, insomnia, constipation,

Graduação pela Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo; Psiquiatria pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP); Mestrado em Psiquiatria e Psicologia Médica pela UNIFESP; Especialização em Psicopatologia e Psicoterapia Psicanalítica pelo Instituto Sedes Sapientiae.

Recebido: 20 de Junho de 2022

Aceito: 20 de Julho de 2022

Correspondência

equipemedica@mpgrupo.com.br

Este artigo deve ser citado como: do Nascimento Pitta JC. A evolução da Bupropiona (extended release) XL. *Med Int Méx.* 2022; 38 (Supl. 1): S41-S46.

and dizziness are the most common adverse events. Seizure and allergic reactions are medically important adverse events associated with bupropion and are reported rarely. Among all the newer antidepressants in the United States, bupropion appears to have among the lowest incidence of sexual dysfunction, weight gain, and somnolence.

Conclusion: Bupropion has played and will continue to play an important role as a treatment for major depressive disorder in adults, as well as for other related disorders.

ESTUDO NA ÍNTEGRA DISPONÍVEL ATRAVÉS DO SAC

Introdução

A bupropiona foi sintetizada em 1966, sendo esse composto diferente dos antidepressivos tricíclicos e dos inibidores da monoaminoxidase (IMAOs), utilizados naquela época. Por ter mínimos efeitos colaterais alfa-adrenérgicos e anticolinérgicos, bons perfis de segurança psicofarmacológica e bioquímica, em comparação com o de outros antidepressivos, a descoberta foi considerada uma molécula promissora para o tratamento da depressão. Após a demonstração de que o aumento do risco de convulsão estava relacionado à dosagem, principalmente em populações específicas, seu lançamento foi adiado para meados de 1989. O fármaco passou a ser utilizado apenas nos Estados Unidos, na formulação imediata *immediate release* (IR), para a administração três vezes ao dia¹.

A bupropiona, em 1996, foi disponibilizada na formulação de liberação sustentada *sustained release* (SR) e recomendou-se a administração duas vezes ao dia, demonstrando menor risco para a convulsão, principalmente quando associada aos inibidores específicos de recaptção de serotonina (ISRSs). **Em 2003, foi disponibilizada**

a fórmula de liberação prolongada *extended/modified release* (XL), com necessidade de apenas uma dose diária¹. A bupropiona e os inibidores seletivos de recaptção de serotonina foram desenvolvidos com o objetivo de alcançar um único mecanismo de ação².

Mecanismo de Ação

Dados pré-clínicos demonstraram que a bupropiona não inibia a enzima monoaminoxidase nem se ligava aos receptores pós-sinápticos histaminérgicos, alfa ou beta-adrenérgicos, serotoninérgicos, dopaminérgicos ou acetilcolinérgicos^{3,4}. A maioria dos pesquisadores aponta que a neurofarmacologia da bupropiona envolve um mecanismo de ação com estímulo da neurotransmissão, a partir da inibição da recaptção noradrenérgica e dopaminérgica, com evidências indicando não haver liberação direta dos neurotransmissores⁴.

A bupropiona é um antidepressivo unicíclico, pertencente à classe das aminocetonas. O metabólito ativo age como bloqueador da recaptção de noradrenalina e dopamina, sem significativa ação direta no mecanismo da neurotransmissão serotoninérgica, manifestando propriedades ativadoras e estimulantes. O fármaco é, então, considerado um inibidor de recaptção de noradrenalina e de dopamina (IRND). O efeito terapêutico da bupropiona se deve, em parte, à atividade antidepressiva dos três metabólitos: hidroxibupropiona, *trans*-hidrobupropiona e *eritro*-hidrobupropiona⁵.

Farmacocinética

A bupropiona é absorvida rapidamente pelo trato intestinal após a administração oral, em aproximadamente 1h30⁶. A absorção demonstrada é próxima de 100%⁷. O pico plasmático ocorre em cerca de 2 horas na formulação de liberação imediata (IR) e, nas apresentações SR e XL, em

aproximadamente 3 e 5 horas, respectivamente⁶. Apesar das diferenças em relação ao tempo para alcançar o pico plasmático entre as três formulações, há manutenção da bioequivalência em todas elas⁶. A alimentação não interfere na absorção, e a ligação nas proteínas plasmáticas fica por volta de 82% a 88%. A meia-vida fica em torno de 21h, podendo variar de 12 a 30h. Já a meia-vida do seu principal metabólito, a hidroxibupropiona, oscila entre 15 e 25h⁶. Essa molécula e seu metabólito são principalmente metabolizados no fígado pela isoenzima CYP2B6, integrante do citocromo P4508, o que pode interferir nas outras drogas que também são metabolizadas por essa isoenzima, como a desipramina e nortriptilina. A dose inicial da formulação XL é de 150 mg, em tomada única pela manhã. Aos pacientes que não responderem satisfatoriamente a essa dose, orienta-se aumento para 300 mg/dia, também em tomada única pela manhã. A administração em dose única traz mais facilidade para seu uso, melhor tolerabilidade e favorece a adesão. Dessa forma, reduzem-se o risco de recaída e o custo de tratamento, mantendo eficácia comparável à de outras formulações, em todas as condições em que são empregadas⁶. Um estudo demonstrou que a bupropiona XL foi associada a uma probabilidade significativamente maior de os pacientes renovarem a prescrição em comparação com os indivíduos que usavam a bupropiona SR⁹.

Ao examinar a farmacocinética da bupropiona, não houve diferenças significativas quanto aos efeitos relativos ao gênero, à idade e à utilização de tabaco, sendo os resultados definitivos inconclusivos^{10,11}. O monitoramento de pacientes idosos deve ser mais cuidadoso, pois eles frequentemente apresentam questões clínicas e de tolerabilidade maiores¹². Nos indivíduos com disfunção renal a dose inicial deve ser menor, pois ocorrem níveis mais elevados dos metabólitos da bupropiona¹³, assim como na ocorrência de disfunção hepática, pois o metabolismo da

bupropiona pode afetar negativamente em casos de doenças hepáticas¹⁴.

Eficácia

Transtorno depressivo maior

A eficácia da bupropiona foi demonstrada por muitos ensaios clínicos controlados e duplos-cegos, tanto em pacientes internados como em atendimento ambulatorial^{15,16}. **As três formulações provaram ser igualmente eficazes no tratamento da depressão.** A bupropiona também demonstrou eficácia comparável à dos antidepressivos tricíclicos, tais como doxepina, amitriptilina e imipramina, no tratamento dos transtornos depressivos, além da observação de um melhor perfil de tolerabilidade do fármaco quando comparado aos tricíclicos¹⁷⁻¹⁹.

As eficácias da bupropiona e da fluoxetina também foram similares no tratamento de pacientes ambulatoriais com sintomas depressivos²⁰. O mesmo ocorreu entre a bupropiona IR e a trazodona na abordagem dos transtornos depressivos²¹.

Após o desenvolvimento da formulação SR, estudos acompanharam a comparação da bupropiona com inibidores seletivos de recaptção de serotonina, incluindo fluoxetina, sertralina e paroxetina. A maioria dos estudos demonstrou que a bupropiona SR foi tão eficaz no tratamento da depressão quanto os inibidores de recaptção de serotonina²²⁻²⁵. A formulação da bupropiona XL também foi estudada em relação à efetividade no tratamento dos sintomas depressivos. Dois ensaios controlados por placebo compararam a bupropiona XL e o escitalopram. Neles, observou-se a equivalência desses dois antidepressivos em relação à eficácia em produzir uma taxa de remissão maior que a do placebo²⁶. Outros estudos compararam a bupropiona XL com a venlafaxina XR com relação à equivalência clí-

nica dessas duas moléculas para o tratamento da depressão. Em um estudo duplocego, multicêntrico, os pesquisadores encontraram uma taxa de remissão estatisticamente mais significativa para a bupropiona quando comparada à venlafaxina²⁷.

A bupropiona pode ser adicionada ao tratamento de pacientes que não toleraram ou tiveram falha na resposta com inibidores seletivos de recaptção de serotonina. Os estudos também demonstraram a eficácia da bupropiona na abordagem do transtorno depressivo maior, não somente em monoterapia, mas também com a associação de inibidores seletivos de recaptção de serotonina ou inibidores seletivos de recaptção de serotonina e noradrenalina²⁸⁻³⁰.

Pacientes idosos são frequentemente subdiagnosticados e não são tratados de forma adequada. Eles apresentam sintomas menos específicos, como insônia, anorexia e baixa energia, em vez da manifestação típica do humor depressivo³¹. Foi comprovada a eficácia da bupropiona XL no tratamento da depressão em pacientes idosos³². Em relação à tal população, há ainda uma vantagem para a bupropiona em comparação aos antidepressivos tricíclicos, já que ela melhora os sintomas depressivos com um menor perfil de efeitos colaterais³³. Essa vantagem também foi encontrada em relação à paroxetina³⁴. **A bupropiona XL foi estudada em pacientes que manifestavam especificamente características clínicas relacionadas à diminuição da energia, à desmotivação e à anedonia, demonstrando ser mais efetiva quando comparada ao placebo no tratamento desses pacientes³⁵. A bupropiona XL é a formulação que deve ser prescrita na depressão atípica e no transtorno afetivo sazonal³⁶.**

Tratamento da depressão e seus efeitos na perda de peso e disfunção sexual

Uma característica bem conhecida da bupropiona é que ela usualmente não está associada ao

ganho de peso, como ocorre com outras classes de antidepressivos. Ao contrário, uma moderada perda de peso é demonstrada em vários ensaios clínicos³⁷⁻³⁹.

A disfunção sexual também é frequentemente associada aos ISRSs. A comparação dos ensaios com bupropiona e ISRSs demonstrou que a bupropiona está associada, de forma estatisticamente significativa, com menor disfunção sexual em relação aos ISRSs, incluindo disfunção do orgasmo⁴⁰.

CONCLUSÃO

A bupropiona é da classe dos inibidores de recaptção de noradrenalina e de dopamina (IRND), com praticamente ausência de ações anticolinérgica, serotoninérgica, histaminérgica e alfa-adrenérgica, o que lhe confere um perfil de melhor tolerabilidade, diferente daquele de outras classes de antidepressivos. **O uso da bupropiona não parece estar associado à disfunção sexual, como disfunção erétil, retardo na ejaculação, diminuição da libido e ganho de peso, além de não produzir sedação. Os estudos demonstram a sua eficácia no transtorno depressivo maior. A bupropiona, na formulação de liberação prolongada extended/modified release (XL), é administrada em dose única, geralmente pela manhã, o que traz mais facilidade para seu uso, melhor tolerabilidade e favorece a adesão. Assim, reduzem-se o risco de recaída e o custo do tratamento, com eficácia semelhante às de outras formulações.**

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Schatzberg AF, Cole JO, DeBattista C. Manual of Clinical Psychopharmacology. 6th edition. Washington D.C: American Psychiatric Publishing Inc.; 2007.
2. Soroko FE, Maxwell RA. The pharmacologic basis for therapeutic interest in bupropion. J Clin Psychiatric. 1983;44(5 Pt 2):67-73.
3. Baldessarini RJ. Drugs and the treatment of psychiatric disorders: depression and anxiety disorders. In: Hardman

- JG, Limbird LE, eds. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. New York, NY: McGraw-Hill; 2001. p. 447–483.
4. Stahl SM, Pradko JF, Haight BR. A review of the neuropharmacology of bupropion, a dual norepinephrine and dopamine reuptake inhibitor. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2004;6(4):159–66.
 5. Wellbutrin (bupropion) tablets, Wellbutrin SR (bupropion) e Wellbutrin XL (bupropion). Physician's Desk Reference. Montvale, NJ: Thomson PDR; 2005. pp.1655–68.
 6. Jefferson JW, Pradko JF, Muir KT. Bupropion for major depressive disorder: pharmacokinetic and formulation considerations. *Clin Ther*. 2005;27(11):1685-95.
 7. Schroeder DH. Metabolism and kinetics of bupropion. *J Clin Psychiatry*. 1983;44(5 Pt 2):79-81.
 8. Kirchheiner J, Klein C, Meineke I, Sasse J, Zanger UM, Mürdter TE, et al. Bupropion and 4-OHbupropion pharmacokinetics in relation to genetic polymorphism in CYP2B6. *Pharmacogenetics*. 2003;13(10):619- 26.
 9. Stang P, Young S, Hogue S. Better patient persistence with once-daily bupropion compared with twice-daily bupropion. *Am J Ther*. 2007 Jan-Feb;14(1):20-4.
 10. Daviss WB, Perel JM, Birmaher B, Rudolph GR, Melhem I, Axelson DA, et al. Steady-state clinical pharmacokinetics of bupropion extended-release in youths. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006 Dec;45(12):1503-9.
 11. Hsyu PH, Singh A, Giargiari TD, Dunn JA, Ascher JA, Johnston JA. Pharmacokinetics of bupropion and its metabolites in cigarette smokers versus nonsmokers. *J Clin Pharmacol*. 1997 Aug;37(8):737-43.
 12. Sweet RA, Pollock BG, Kirshner M, Wright B, Altieri LP, DeVane CL. Pharmacokinetics of single- and multiple-dose bupropion in elderly patients with depression. *J Clin Pharmacol*. 1995 Sep;35(9):876-84.
 13. Worrall SP, Almond MK, Dhillon S. Pharmacokinetics of bupropion and its metabolites in hemodialysis patients who smoker: a single dose study. *Nephron Clin Pract*. 2004;97(3):c83-9.
 14. DeVane CL, Laizure SC, Stewart JT, Kolts BE, Ryerson EG, Miller RL, et al. Disposition of bupropion in healthy volunteers and subjects with alcoholic liver disease. *J Clin Psychopharmacol*. 1990 Oct;10(5):328-32.
 15. Fabre LF, Brodie HK, Garver D, Zung WW. A multicenter evaluation of bupropion versus placebo in hospitalized depressed patients. *J Clin Psychiatry*. 1983 May;44(5 Pt 2):88-94.
 16. Lineberry CG, Johnston JA, Raymond RN, Samara B, Feighner JP, Harto NE, et al. A fixed-dose (300 mg) efficacy study of bupropion and placebo in depressed outpatients. *J Clin Psychiatry*. 1990 May;51(5):194-9.
 17. Brannonier RJ, Cole JO, Ghazvinian S, Spera KF, Oxenkrug GF, Bass JL. Clinical pharmacology of bupropion and imipramine in elderly depressives. *J Clin Psychiatry*. 1983 May;44(5 Pt 2):130-3.
 18. Feighner J, Hendrickson G, Miller L, Stern W. Double-blind comparison of doxepin versus bupropion in outpatients with a major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 1986 Feb;6(1):27-32.
 19. Mendels J, Amin MM, Chouinard G, Cooper AJ, Miles JE, Remick RA, Saxena B, Secunda SK, Singh AN. A comparative study of bupropion and amitriptyline in depressed outpatients. *J Clin Psychiatry*. 1983 May;44(5 Pt 2):118-20.
 20. Feighner JP, Gardner EA, Johnston JA, Batey SR, Khayrallah MA, Ascher JA, Lineberry CG. Double-blind comparison of bupropion and fluoxetine in depressed outpatients. *J Clin Psychiatry*. 1991 Aug;52(8):329-35.
 21. Weisler RH, Johnston JA, Lineberry CG, Samara B, Brannonier RJ, Billow AA. Comparison of bupropion and trazodone for the treatment of major depression. *J Clin Psychopharmacol*. 1994 Jun;14(3):170-9.
 22. Coleman CC, Cunningham LA, Foster VJ, Batey SR, Donahue RM, Houser TL, et al. Sexual dysfunction associated with the treatment of depression: a placebo-controlled comparison of bupropion sustained release and sertraline treatment. *Ann Clin Psychiatry*. 1999 Dec;11(4):205-15.
 23. Croft H, Settle E Jr, Houser T, Batey SR, Donahue RM, Ascher JA. A placebo-controlled comparison of the antidepressant efficacy and effects on sexual functioning of sustained-release bupropion and sertraline. *Clin Ther*. 1999 Apr;21(4):643-58.
 24. Kavoussi RJ, Segraves RT, Hughes AR, Ascher JA, Johnston JA. Double-blind comparison of bupropion sustained release and sertraline in depressed outpatients. *J Clin Psychiatry*. 1997 Dec;58(12):532-7.
 25. Weihs KL, Settle EC Jr, Batey SR, Houser TL, Donahue RM, Ascher JA. Bupropion sustained release versus paroxetine for the treatment of depression in the elderly. *J Clin Psychiatry*. 2000 Mar;61(3):196-202.
 26. Clayton AH, Croft HA, Horrigan JP, Wightman DS, Krishen A, Richard NE, et al. Bupropion extended release compared with escitalopram: effects on sexual functioning and antidepressant efficacy in 2 randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *J Clin Psychiatry*. 2006 May;67(5):736-46.
 27. Thase ME, Clayton AH, Haight BR, Thompson AH, Modell JG, Johnston JA. A double-blind comparison between bupropion XL and venlafaxine XR: sexual functioning, antidepressant efficacy, and tolerability. *J Clin Psychopharmacol*. 2006 Oct;26(5):482- 8.
 28. DeBattista C, Solvason HB, Poirier J, Kendrick E, Schatzberg AF. A prospective trial of bupropion SR augmentation of partial and non-responders to serotonergic antidepressants. *J Clin Psychopharmacol*. 2003 Feb;23(1):27- 30.
 29. Fava M, Papakostas GI, Petersen T, Mahal Y, Quitkin F, Stewart J, et al. Switching to bupropion in fluoxetine-resistant major depressive disorder. *Ann Clin Psychiatry*. 2003 Mar;15(1):17-22.
 30. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Stewart JW, Nierenberg AA, Thase ME, et al.; STAR*D Study Team. Bupropion-SR,

- sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med*. 2006 Mar 23;354(12):1231-42.
31. Birrer RB, Vemuri SP. Depression in later life: a diagnostic and therapeutic challenge. *Am Fam Physician*. 2004 May 15;69(10):2375-82.
 32. Clayton AH. Extended-release bupropion: an antidepressant with a broad spectrum of therapeutic activity? *Expert Opin Pharmacother*. 2007; 8(4):457-66.
 33. Branconnier RJ, Cole JO, Ghazvinian S, Spera KF, Oxenkrug GF, Bass JL. Clinical pharmacology of bupropion and imipramine in elderly depressives. *J Clin Psychiatry*. 1983 May;44(5 Pt 2):130-3.
 34. Weihs KL, Settle EC Jr, Batey SR, Houser TL, Donahue RM, Ascher JA. Bupropion sustained release versus paroxetine for the treatment of depression in the elderly. *J Clin Psychiatry*. 2000 Mar;61(3):196-202.
 35. Jefferson JW, Rush AJ, Nelson JC, VanMeter SA, Krishen A, Hampton KD, et al. Extended-release bupropion for patients with major depressive disorder presenting with symptoms of reduced energy, pleasure, and interest: findings from a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2006 Jun;67(6):865-73.
 36. Magovern MK, Crawford-Faucher A. Extended-release bupropion for preventing seasonal affective disorder in adults. *Am Fam Physician*. 2007;95(1):10-1.
 37. Gadde KM, Parker CB, Maner LG, Wagner HR 2nd, Logue EJ, Drezner MK, et al. Bupropion for weight loss: an investigation of efficacy and tolerability in overweight and obese women. *Obes Res*. 2001 Sep;9(9):544-51.
 38. Anderson JW, Greenway FL, Fujioka K, Gadde KM, McKenney J, O'Neil PM. Bupropion SR enhances weight loss: a 48-week double-blind, placebo-controlled trial. *Obes Res*. 2002 Jul;10(7):633-41.
 39. Jain AK, Kaplan RA, Gadde KM, Wadden TA, Allison DB, Brewer ER, et al. Bupropion SR vs. placebo for weight loss in obese patients with depressive symptoms. *Obes Res*. 2002 Oct;10(10):1049-56.
 40. Thase ME, Haight BR, Richard N, Rockett CB, Mitton M, Modell JG, et al. Remission rates following antidepressant therapy with bupropion or selective serotonin reuptake inhibitors: a meta-analysis of original data from 7 randomized controlled trials. *J Clin Psychiatry*. 2005 Aug;66(8):974-81.

<https://doi.org/10.24245/mim.v38iS1.7981>

A jornada do paciente com transtorno bipolar: do diagnóstico até o tratamento adequado

Dra. Laura Santos Silva¹, Profa. Dra. Alexandrina Meleiro²

A visão da psicóloga

Dra. Laura Santos Silva A visão da psicóloga - CRP 06/149880

O transtorno bipolar (TB) atinge aproximadamente 30 milhões de pessoas em todo o mundo e representa uma das condições que causa mais incapacidade no trabalho¹. Trata-se de uma doença crônica caracterizada por alterações sentimentais, comportamentais e dos pensamentos².

O adoecimento como acontecimento imprevisto pode trazer à tona incertezas, angústias e desorganizar a vida do indivíduo. Para os pacientes com TB, as dificuldades se apresentam antes do diagnóstico, uma vez que é um transtorno que afeta as relações intrafamiliares, interpessoais e comunitárias³. Compreende uma série de sinais e sintomas que dificultam a execução de tarefas, o desempenho no trabalho e nos estudos, gerando entraves e preconceitos na sociedade e até dentro da própria família⁴.

Ainda que o TB seja caracterizado pelos sintomas de mania e/ou hipomania, a depressão é geralmente o quadro mais comum e persistente. Na busca pelo diagnóstico, uma quantidade significativa de pacientes procura assistência com queixas depressivas e recebem o diagnóstico de depressão unipolar. Nesse contexto, estima-se que cerca de 70% dos indivíduos com TB receberam diagnósticos incorretos e são submetidos a tratamentos inadequados², realidade que revela a importância de uma avaliação completa e de um diagnóstico preciso. Outro agravante é que, em muitos casos, a eficácia da abordagem também está relacionada à intervenção precoce, tornando fundamental o início do tratamento o mais rápido possível¹.

¹ Psicóloga pela Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (PUC-SP).

Especialista em Psicologia da Saúde pelo programa de Residência Multiprofissional em Urgência e Emergência (Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP).

Possui experiência na atenção primária, secundária e terciária, nas áreas do pronto-socorro, cuidados paliativos, UTI geral e neurologia, cardiologia e saúde mental. Atua como psicóloga clínica em consultório particular.

² Doutora em Medicina pelo Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - FMUSP.

Médica Psiquiatra pela Associação Brasileira de Psiquiatria – ABP.

Vice-presidente da Comissão de Atenção à Saúde Mental do Médico – ABP.

Vice-presidente da Associação Brasileira de Estudo e Prevenção de Suicídio – ABP.

Membro do Conselho Científico da Associação Brasileira de Familiares, Amigos e Portadores de Transtornos Afetivos - ABRATA - www.abrata.org.br

Recebido: 20 de Junho de 2022

Aceito: 20 de Julho de 2022

Correspondência

equipemedica@mpgrupo.com.br

Este artigo deve ser citado como:

Santos Silva L, Meleiro A. A jornada do paciente com transtorno bipolar: do diagnóstico até o tratamento adequado. Med Int Méx. 2022; 38 (Supl 1): S47-S54.

Além da alteração de humor, que é marcante, o TB pode provocar mudanças como dificuldade de concentração, lapsos de memória, sonolência e avoção. Essa condição gera problemas na vida pessoal e exige períodos de afastamento para a manutenção do quadro clínico, o que dificulta a continuidade dos estudos e a permanência no mercado de trabalho⁵.

Nesse cenário, torna-se fundamental uma rede de suportes social e familiar que ajude a sustentar esses desafios. A família, independentemente das múltiplas formas e características que possa assumir, representa um dos eixos organizadores da vida do ser humano, pois é nela que ele desenvolve suas crenças e valores a respeito do mundo e dele mesmo. Nesse sentido, os vínculos familiares representam importante pilar no tratamento de tais pacientes⁵.

Quando negativos ou ausentes, o suporte familiar e o apoio social podem ser considerados obstáculos à adesão ao tratamento. Importante ressaltar que tal aderência à abordagem proposta é um fenômeno multidimensional e, portanto, também está atrelada à assistência no serviço de saúde, a fatores socioeconômicos e à terapêutica proposta⁵.

A presença de suporte pode ser de grande auxílio nessa trajetória, porém a vivência do indivíduo com TB é atravessada por sofrimento e estigma. Ao longo da história, as pessoas com transtornos mentais foram vistas pela sociedade como anormais, fora da realidade, agressivas e perigosas, sendo por muito tempo isoladas em hospitais psiquiátricos. Assim, a manutenção dessa perspectiva contribui para que tais pacientes tenham seu sofrimento deslegitimado e sejam taxados pelo viés do estigma e do preconceito⁶.

Além das experiências de preconceito em diferentes aspectos da vida, essas situações também estão presentes nos equipamentos de saúde e na

assistência psiquiátrica, inclusive pelos próprios profissionais que muitas vezes se mostram despreparados^{6,8}. Essas vivências podem aparecer em forma de exclusão, discriminação e privação de oportunidades, associadas ao sentimento de inferioridade e vergonha. Importante pontuar que essas experiências são carregadas de intenso sofrimento e podem agravar o quadro psicopatológico do paciente, resultando em dificuldades de adesão ao tratamento e até recusa a ele⁶.

O cuidado da pessoa com transtorno mental é uma tarefa complexa e exige o acompanhamento de uma equipe multiprofissional. Nessa caminhada, faz-se necessário um tratamento conjunto entre terapia medicamentosa e psicoterapia para resultados mais eficazes para o paciente. O trabalho da psicologia, a partir da escuta qualificada e do acolhimento, pode auxiliar o paciente a lidar com as dificuldades decorrentes do tratamento, contribuindo para uma melhor qualidade de vida e até mesmo para a redução do uso de medicações. Além disso, o acompanhamento psicológico pode auxiliar a família nos cuidados, diminuindo os preconceitos e as resistências ao tratamento⁷.

A visão da psiquiatra

Profa. Dra. Alexandrina Meleiro - CRM/SP: 36.139 RQE: 51.805

Introdução

O transtorno bipolar (TB) é uma doença mental de elevado impacto no indivíduo, na família e na sociedade. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), ele é considerado uma das principais causas de incapacidade em jovens ao redor do mundo. Caracteriza-se pela alternância de episódios de humor depressivo e maníaco (eufórico ou irritável) com períodos de humor relativamente inalterado (eutímia)¹. Além do humor, esses episódios podem afetar para mais ou

para menos o sono e o apetite, o nível de energia, a atividade psicomotora e o processamento das informações sobre si mesmo e o ambiente.

Quanto às causas, trata-se de doença multifatorial e de alta herdabilidade². As pesquisas acerca dos fatores envolvidos em sua gênese têm mostrado potenciais mecanismos biológicos subjacentes às causas, à expressão clínica e à resposta ao tratamento. A multiplicidade de sistemas e influências envolvidos faz com que, a despeito do crescimento das pesquisas na fisiopatologia do TB, entender a neurobiologia da doença e oferecer tratamento satisfatório continuam como desafios para a medicina³. Tornou-se evidente que, além da sua característica cíclica, o TB apresenta progressão ao longo do tempo em relação à apresentação clínica, à resposta ao tratamento, à neurobiologia e à incapacidade funcional.

Dificuldade diagnóstica

Os episódios de depressão no TB são muito semelhantes aos encontrados no transtorno depressivo maior, também chamado de “depressão unipolar”. Na presença de um paciente deprimido, pode ser difícil determinar se o caso é de depressão bipolar ou unipolar¹. Clinicamente, esse é um problema comum dada a própria história natural do TB, que geralmente tem início com depressão. Na maioria dos casos, os portadores de TB experimentam vários episódios de depressão antes do desenvolvimento da mania/hipomania e, para a maioria deles, há predominância de episódios depressivos ao longo do curso longitudinal da doença. Mais ainda, os sintomas depressivos tendem a permanecer em intensidades mais leves (subsindrômicos) nas fases de remissão da doença e, mesmo assim, podem comprometer a qualidade de vida (QV), prejudicar a funcionalidade e aumentar o risco de recaídas e recorrências dos episódios de manias/hipomanias e depressões⁴.

As características mais associadas com as depressões bipolares que com as unipolares são: idade de início precoce da doença, recorrência, início no pós-parto, duração breve de episódios depressivos, sintomas atípicos, psicose, depressão mista, depressão anérgica, irritabilidade/ataques de raiva e personalidade hipertímica^{4,5}.

A diferenciação entre as depressões bipolares e as unipolares tem implicações muito importantes para o manejo clínico e o prognóstico dos pacientes. O uso de antidepressivos (ADs) isolados, sem a concomitância de estabilizadores do humor (EHs), não só tem pouca eficácia na depressão bipolar como pode induzir episódios maníacos, estados mistos e piorar a doença bipolar em longo prazo⁴.

Além disso, cerca de 76,5% das pessoas com o diagnóstico da doença também apresentam outras comorbidades ao longo da vida, destacando-se os transtornos de ansiedade (62,9%), comportamentais (44,8%) e os relacionados ao abuso de substâncias (36,6%)⁶. Isso também pode dificultar o diagnóstico de transtorno bipolar.

Muitos pacientes passam por clínicos gerais, unidades de saúde, pronto-socorro, diversas especialidades médicas e, também, psiquiatras até ter de fato seu diagnóstico de transtorno bipolar confirmado. Pode levar uma média de dez anos para que se chegue ao diagnóstico correto^{7,8}.

Barreiras que os pacientes com TB enfrentam

As dificuldades se apresentam antes do diagnóstico, uma vez que é um transtorno que afeta todas as relações familiares, interpessoais, escolares e laborais. Os sinais e sintomas dificultam a execução de tarefas e o desempenho no trabalho e nos estudos, gerando entraves e preconceitos na sociedade e até na própria família⁹.

Devem ser destacados o estigma associado com a doença mental, a relutância em procurar ajuda médica para as condições psiquiátricas, o incremento da consciência pública, a aceitação das causas e os reconhecimentos de sintomas e do tratamento do TB. É fundamental enfatizar que existe tratamento acessível e fácil de ser compreendido⁹.

O prejuízo funcional que acompanha a progressão dessa doença tem sido negligenciado, e seu curso longitudinal e a necessidade de promover a recuperação funcional, em muitos casos, não são apreciados pelos consensos de tratamento disponíveis, que se concentram principalmente na estabilização dos episódios de humor e na prevenção de recaídas³.

Segundo Duffy et al.¹⁰, os indivíduos com diagnóstico de TB seguiam uma sequência previsível de sintomas prodrômicos. A maioria das crianças pré-mórbidas desenvolvia transtorno do sono e sintomas de ansiedade que evoluíam para sintomas depressivos subsindrômicos e sensibilidade ao estresse aumentada durante a puberdade. Posteriormente, no período da adolescência, esses indivíduos desenvolviam episódios depressivos maiores e, cerca de 3 anos mais tarde, a conversão para TB ocorria com o aparecimento de episódios maníacos e hipomaníacos.

Contudo, após o diagnóstico do TB, sabe-se que seu curso é extremamente variável. Um estudo a partir da aplicação de análise de classe latente identificou dois subtipos de pacientes bipolares: um com “bom” funcionamento e outro com “mau” funcionamento¹¹. Parece que um subgrupo de pacientes poderá desenvolver um prognóstico pernicioso³. Os fatores de risco para esse declínio clínico seriam o número de episódios de humor prévios, o trauma e as comorbidades.

Tratamento do transtorno bipolar

Como o TB é uma doença crônica e recorrente, o tratamento deve enfatizar a remissão sintomatológica e as prevenções de recaídas (piora do episódio vigente) e de recorrências (aparecimento de novos episódios), com redução dos déficits cognitivos e, conseqüentemente, boa recuperação funcional^{12,13}.

Além disso, é importante diminuir os impactos sociais e pessoais, parâmetros que influenciam muito a qualidade de vida (QV), que é um indicador de eficácia das abordagens terapêuticas em geral¹³.

O tratamento do TB envolve as terapias biológicas (farmacológicas e não farmacológicas) e as intervenções psicossociais, como as psicoterapias e a psicoeducação. A psicofarmacoterapia baseia-se principalmente nos usos de EHs, representados pelo carbonato de lítio, de alguns anticonvulsivantes e dos antipsicóticos atípicos (AAs), que são escolhidos de acordo com a apresentação clínica e a resposta prévia de cada paciente, se houver. Os ADs podem ser utilizados, porém apenas em combinação com EH ou AA nos episódios agudos de depressão, assim como em alguns casos na fase de manutenção, principalmente naqueles pacientes em que há predomínio da polaridade negativa, nos quais os episódios de depressão representam pelo menos $\frac{3}{4}$ das ocorrências totais apresentadas, com a cautela de monitorar o risco de virada para mania/hipomania¹².

De acordo com o protocolo de tratamento canadense, feito em colaboração com a Associação Internacional de Transtorno Bipolar (ISBD) e o Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments,¹³ o lítio é recomendado como primeira linha de tratamento em todas as fases do transtorno bipolar (mania, depressão bipolar tipo I e tipo II, além de manutenção).

Por que usar o lítio no transtorno bipolar?

Em todas as fases do TB o carbonato de lítio consta como tratamento de primeira linha. A eficácia do lítio para a abordagem da mania foi descrita pela primeira vez em 1949 por Jonh Cade¹⁴. Apesar de sua grande utilização na Europa na década de 1960, somente em 1970 o FDA (Federal Drug Administration), órgão regulador dos Estados Unidos, aprovou seu uso para tratamento da mania nos EUA. Estudos demonstraram que 80% dos pacientes com mania respondem ao tratamento com lítio, com superioridade desse fármaco na remissão dos sintomas ao final do tratamento, embora os AAs controlem mais rápido a agitação de tais indivíduos¹⁵.

O lítio é considerado uma medicação de primeira linha para o tratamento agudo e em longo prazo do transtorno bipolar devido às suas propriedades antimaniacas, antidepressivas, antissuicidas e profiláticas bem documentadas, promovendo o tratamento adjunto da depressão maior¹³.

Embora todos os mecanismos potenciais subjacentes às propriedades estabilizadoras do estado do lítio ainda não tenham sido completamente esclarecidos, um crescente número de evidências tem sugerido os potenciais benefícios desse fármaco na neuroproteção e na neuroplasticidade¹⁶.

Em 2013, Malhi et al. apontaram ainda para o importante efeito neuroprotetor do carbonato de lítio, que proporciona maiores proliferação, diferenciação, crescimento e regeneração neuronais¹⁷.

Como neuroprotetor, o lítio favorece a interrupção ou a diminuição da progressão de atrofia ou morte neuronal provocada pelos processos psicopatológicos tanto na depressão quanto na mania. Há o aumento do volume de substância

cinzenta durante o tratamento com lítio, bem como relação desse achado com a melhora clínica¹⁷.

Segundo Lyoo et al., o carbonato de lítio aumenta o volume da substância cinzenta, enquanto o ácido valproico não provoca nenhuma alteração nesse sentido¹⁸. Entretanto, na melhora clínica, não houve diferença entre os dois fármacos. Há redução de fatores neurotróficos derivados do cérebro (brain-derived neurotrophic fator – BDNF) no hipocampo de pacientes deprimidos. O estresse crônico reduz a expressão de BDNF no hipocampo¹⁷. Ocorrem alterações no tamanho do hipocampo pela diminuição de BDNF e, como consequência, há uma cascata de reações. A neurogênese parece ser a via final comum dos tratamentos já existentes e, inclusive, daqueles do futuro.

Comentário da especialista

O diagnóstico precoce e o controle adequado do TB ainda são desafios. Comparado com o transtorno depressivo maior, o TB é mais complexo e difícil de tratar. Além de ser bastante heterogêneo em suas manifestações clínicas, ele apresenta alta comorbidade com outras doenças mentais, o que dificulta ainda mais seu reconhecimento. No tratamento, a polifarmácia é o panorama mais comum, com destaque para o carbonato de lítio como padrão-ouro de estabilizador de humor no TB. Não há evidências de que as psicoterapias em monoterapia sejam eficazes, por isso elas devem ser indicadas em associação aos psicofármacos, principalmente durante a fase de manutenção do tratamento.

Transtornos psiquiátricos epidemiologia e atenção primária em saúde

Os transtornos psiquiátricos apresentam altas taxas de prevalência na população geral, com demanda significativa no atendimento primário.

Estima-se que entre 25% e 30% dos atendimentos primários ambulatoriais estejam relacionados a esses transtornos¹.

Um estudo brasileiro da década de 1990 mostrou prevalência, avaliada por questionário, variando de 31% a 50,5% em diferentes grandes cidades do país². Mesmo em um município pequeno foram observadas predominâncias de 12,8% de transtorno depressivo maior e de 11,8% de fobia social².

Mais recentemente, foi realizado um grande estudo epidemiológico nacional (n = 5.037), o São Paulo Megacity Mental Health Survey, em conjunto com uma iniciativa da Organização Mundial da Saúde (OMS), com o objetivo de estimar a prevalência real de transtornos psiquiátricos². Observou-se preponderância de 44,8% de um transtorno psiquiátrico ao longo da vida, enquanto 23,2% dos indivíduos apresentaram dois ou mais transtornos psiquiátricos em tal período. As predominâncias de alguns transtornos por classe e especificidade foram²:

Um estudo com 1.623 crianças e adolescentes (idades entre 6 e 16 anos) mostrou que, mesmo nessa faixa etária, a prevalência de transtornos psiquiátricos de 13,1% já pode ser considerada significativa³.

O diagnóstico e a administração de terapias eficazes para transtornos psiquiátricos na atenção

primária não são fáceis. A causa para o problema é multifatorial e inclui falta de tempo, ceticismo dos médicos da atenção primária sobre seu papel na assistência a esses transtornos, faltas de habilidades específicas para tal atendimento e de uma linguagem psicopatológica, além de dificuldade de conhecimento sobre a grande quantidade de fármacos disponíveis para os diferentes transtornos¹.

Um estudo nacional mostrou algumas das dificuldades relacionadas com o diagnóstico e o manejo de pacientes com transtornos psiquiátricos por médicos generalistas na atenção primária¹. Entre elas, destacam-se a grande quantidade de queixas dos pacientes, a dificuldade de realizar a investigação para o diagnóstico correto e a falta de treinamento prático para atender pacientes psiquiátricos¹. Também se nota que há maior facilidade em lidar com quadros depressivos leves e excesso de prescrição de benzodiazepínicos¹.

Os médicos generalistas ou não especialistas são muitas vezes os primeiros a ser consultados por pacientes com transtornos psiquiátricos, já que a procura direta por um psiquiatra ou psicólogo ainda é pouco frequente⁴. Assim, esses médicos são os responsáveis pela identificação dos pacientes com transtorno psiquiátrico, pelo diagnóstico e pelo manejo inicial, assim como pelo encaminhamento para um atendimento especializado⁴.

Tabela 1. Prevalência ao longo da vida de transtornos de saúde mental na amostra do estudo São Paulo Megacity Survey.²

Classe	Prevalência (%)	Transtorno específico	
Transtornos de ansiedade	28.1	Transtorno depressivo maior	16.9
Transtorno do humor	19.1	Fobia específica	12.4
Transtorno de abuso de substâncias	11.0	Abuso de álcool	9.8
Transtorno de controle de impulsos	8.4	Transtorno de ansiedade generalizada	3.7
		Transtorno bipolar	2.1

Adaptado de: Viana MC *et al.* Braz J Psychiatry; 2012.²

Evidências sugerem que, de maneira específica, o transtorno bipolar (TB) frequentemente não é reconhecido na prática clínica e muitas vezes é diagnosticado incorretamente como transtorno depressivo maior⁵. Por vezes, esses pacientes também podem ser considerados portadores de transtornos de ansiedade ou apenas indivíduos com transtorno de abuso de substâncias, o que é comum nos casos de transtorno bipolar^{5,6}.

O diagnóstico incorreto de transtorno depressivo maior quando, na verdade, há transtorno bipolar pode resultar na prescrição inadequada de antidepressivos que, além de não serem eficazes nessa condição, podem piorar o quadro do paciente⁷.

O atraso entre o início dos sintomas do transtorno bipolar e o diagnóstico correto pode ser de até 10 anos em algumas situações⁷. A falta de diagnóstico correto desses pacientes pode resultar em comprometimento funcional, perda de qualidade de vida e mortalidade precoce, o que ressalta a importância da identificação precisa do TB e do tratamento adequado, com estabilizadores do humor^{4,5}.

Concluindo, os transtornos psiquiátricos são frequentes na população e muitas vezes médicos generalistas ou não especialistas em saúde mental são a porta de entrada desses pacientes no sistema de saúde. O reconhecimento precoce de tais condições, seu manejo adequado e encaminhamento dos casos para atendimento especializado com psiquiatras e/ou psicólogos são importantes para a recuperação da saúde mental desses indivíduos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS (INTRODUÇÃO)

1. Ballester DA, Filippon AP, Braga C, Andreoli SB. The general practitioner and mental health problems: challenges and strategies for medical education. *Sao Paulo Med J*. 2005;123(2):72-6.

2. Viana MC, Andrade LH. Lifetime Prevalence, age and gender distribution and age-of-onset of psychiatric disorders in the São Paulo Metropolitan Area, Brazil: results from the São Paulo Megacity Mental Health Survey. *Braz J Psychiatry*. 2012;34(3):249-60.
3. Paula CS, Coutinho ES, Mari KK, Rohde LA, Miguel EC, Bordin IA. Prevalence of psychiatric disorders among children and adolescents from four Brazilian regions. *Braz J Psychiatry*. 2015;37(2):178-9.
4. Jegu M, Debaty E, Quirini L, Carrier H, Beetlestone E. Caring for patients with mental disorders in primary care: a qualitative study on French GPs' views, attitudes and needs. *Family Practice*. 2019;36(1):72-76.
5. Knezevic V, Nedic A. Influence of misdiagnosis on the course of bipolar disorder. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013;17(11):1542-5.
6. Shen H, Zhang L, Xu C, et al. Analysis of Misdiagnosis of Bipolar Disorder in An Outpatient Setting. *Shanghai Arch Psychiatry* 2018;30(2):93-101.
7. Smith DJ, Griffiths E, Kelly M, Hood K, Craddock N, Simpson SA. Unrecognised bipolar disorder in primary care patients with depression. *Br J Psychiatry*. 2011;199(1):49-56.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS (DR. LAURA)

1. Bosaipo NB, Borges VF, Juruena MF. Transtorno bipolar: uma revisão dos aspectos conceituais e clínicos. *Medicina (Ribeirão Preto)*. 2017;50(Supl 1):72-84.
2. Lima NNR, Rolim Neto ML. O Transtorno Bipolar do Humor em Pacientes Atendidos em Unidade Básica de Saúde / Bipolar Disorder in Primary Care Patients. ID on line. *Revista de psicologia*. 2019;13(48):796-806.
3. Santos MEP, Antúnez AEA, Pimentel ASG. Fenomenologia da relação familiar na vivência do transtorno bipolar. *Pensamento Contemporâneo: psicanálise e transdisciplinaridade*, Porto Alegre. 2020;2(1):63-78.
4. Nascimento KC, Kolhs M, Mella S, Berra E, Olschowsky A, Guimarães AN. O desafio familiar no cuidado às pessoas acometidas por transtorno mental. *Revista de Enfermagem UFPE on line*. 2015;10(3):940-8.
5. Elias AFD, Fagueiro C de O, da Silveira EAA, Pinto JAF, de Aleluia Júnior JA, Machado RM. Transtorno afetivo bipolar: determinantes sociais de saúde, adesão ao tratamento e distribuição espacial. *Revista Enfermagem UERJ*. 2019;27:e43934.
6. Silva TCMF, Marcolan JF. Preconceito aos indivíduos com transtorno mental como agravado do sofrimento. *Revista de Enfermagem UFPE on line*. 2018;12(8):2089-98.
7. Emerim CR, Ambon G. A importância do psicólogo em um programa de saúde mental / The importance of the psychologist in a municipal mental health program in southern Santa Catarina, Brazil. *Cadernos Brasileiros de Saúde Mental*. 2012;3(7):111-27.

8. Simões CHD, Fernandes RA, Aiello-Vaisbaerg TMJ. O profissional de saúde mental na reforma psiquiátrica. *Estudos de Psicologia (Campinas)*; 2013;30(2):275-82.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS (DRA ALEXANDRINA)

1. Grande I, Berk M, Birmaher B, Vieta E. Bipolar Disorder. *Lancet*. 2016;387(10027):1561-72.
2. Craddock N, Sklar P. Bipolar Disorder 1: genetics of bipolar disorder. *Lancet*. 2013;381(9878):1654-62.
3. Kapczinski F, Magalhães PV, Balanzá-Martinez V, Dias VV, Frangou S, Gama CS et al. Staging systems in bipolar disorder: an International Society for Bipolar Disorders Task Force Report. *Acta Psychiatr Scand*. 2014;130(5):354-63.
4. Hirschfeld RM. Differential diagnosis of bipolar disorder and major depressive disorder. *J Affect Disord*, 2014;169(suppl):S12-6.
5. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.
6. Merikangas KR, Jin R, He JP, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, Ladea M. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Archives of General Psychiatry*. 2011;68(3):241-51.
7. Petkevicius GAM; Roscoche KGC, Soares ABS, de Sousa AAS, de Aguiar ASC, Felício JF. Clinical - epidemiological profile of people with bipolar disorder in psychiatric hospitalization. *Res Soc Dev*. 2020;9(9):e394997282.
8. Wang PS, Angermeyer M, Borges G, et al. Delay and failure in treatment seeking after first onset of mental disorders in the World Health Organization's World Mental Health Survey Initiative. *World Psychiatry*. 2007 Oct;6(3):177-185.
9. Cerqueira, RO, Teixeira M, Scippa AMAM, Brietzke E, Meleiro AMAS. Transtorno Bipolar. In: Meleiro AMAS. *Psiquiatria: Estudos fundamentais*. 1ª. Ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan; 2018.
10. Duffy A, Alda M, Hajek T, Sherry SB, Grof P. Early stages in the development of bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2010 Feb;121(1-2):127-35.
11. Passos IC, Mwangi B, Vieta E, Berk M, Kapczinski F. Areas of controversy in neuroprogression in bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2016;134(2):91-103.
12. Geddes JR, Miklowitz DJ. Treatment of bipolar disorder. *Lancet*. 2013; 381(9878):1672-82.
13. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Beaulieu S, Alda M et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. *Bipolar Disord*. 2013;15(1):1-44.
14. Cade JF. Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. *Med J Aust*. 1949;2(10):349-52.
15. Goodwin GM, Haddad PM, Ferrier IN, Aronson JK, Barnes Trh, Cipriani A, et al. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. 2016 Jun;30(6):495-553.
16. Meleiro AMAS. Manejo com segurança do lítio. *Claves de Farmacología Clínica*. 2018;6(4):7-9,
17. Malhi GS, Tanius M, Das P, Coulston CM, Berk M. Potential mechanisms of action of lithium in bipolar disorder. *Current understanding*. *CNS Drugs*. 2013; 27(2):135-53.
18. Lyoo IK, Dager SR, Kim JE, Yoon SJ, Friedman SD, Dunner DL et al. Lithium-induced gray matter volume increase as a neural correlate of treatment response in bipolar disorder: a longitudinal brain imaging study. *Neuropsychopharmacology*. 2010; 35(8):1743-50.

O uso do lítio como um estabilizador eficaz no tratamento do Transtorno Bipolar

Dr. Luis Felipe de Oliveira Costa

INTRODUÇÃO

O Transtorno Bipolar (TB) representa uma alteração cíclica de humor que se difere substancialmente por estar “para baixo” ou “para cima” em alguns momentos da vida. É uma doença com fases características. O TB cursa com francos episódios de humor que alteram de forma marcante o funcionamento prévio do indivíduo: emoções, comportamentos e pensamentos encontram-se muito modificados em relação ao basal da pessoa, o que leva a uma série de prejuízos no cotidiano¹. Por esse motivo é fundamental compreender quais os sintomas, os episódios e as diferenças existentes entre eles².

Episódios bipolares

Episódios maníacos e hipomaníacos

Na mania, os pacientes exibem um humor do tipo exaltado, aumentado, excessivamente feliz ou irritado e mais três das seguintes características: otimismo e confiança acentuados, ter novas ideias ou planos, engajarse em atividades de risco, aumento de gastos desnecessários, hipersexualidade, pouca ou nenhuma necessidade de sono, falar mais que o habitual, iniciar muitas atividades ao mesmo tempo e apresentar dificuldade em concluí-las, perda de concentração ou, ainda, fuga de ideias³. Importante lembrar que um episódio de mania ocorre quando os sintomas estão presentes há pelo menos uma semana ou se o indivíduo necessitar ser hospitalizado, independentemente da duração do quadro. É necessário também que haja prejuízos marcantes no trabalho, nas relações interpessoais e no dia a dia dos indivíduos. Algumas vezes podem ocorrer sintomas psicóticos ou delírios de grandeza³.

Médico Psiquiatra - Coordenador do Serviço de Psiquiatria do Hospital Sepaco, em São Paulo.
Médico do Corpo Clínico do Hospital Israelita Albert Einstein.
Membro do Conselho Científico da Associação Brasileira de Familiares, Amigos e Portadores de Transtornos Afetivos (ABRATA).

Recebido: 20 de Junho de 2022

Aceito: 20 de Julho de 2022

Correspondência
equipemedica@mpgrupo.com.br

Este artigo deve ser citado como:
de Oliveira Costa LF. O uso do lítio como um estabilizador eficaz no tratamento do Transtorno Bipolar. Med Int Méx. 2022; 38 (Supl. 1): S55-S59.

O episódio de hipomania é qualitativamente muito similar ao de mania, entretanto, do ponto de vista quantitativo, há diferenças importantes: o nível de prejuízo não é tão intenso, normalmente não cursa com internações e o impacto no cotidiano apresenta magnitude menor³.

Episódio depressivo

Nessa situação, os sintomas costumam ser similares aos da depressão do tipo unipolar. Como ela ocorre durante a vigência do TB, padronizou-se nomeá-la como “depressão bipolar”⁴. O indivíduo deve apresentar, por pelo menos duas semanas, tristeza intensa e recorrente ou perda de prazer nas atividades habituais, além de quatro dos seguintes sintomas: culpabilidade, mudança no apetite, alterações no sono, irritabilidade, perda de energia, pensamentos de ruína ou morte, baixa autoestima e dificuldades de foco e concentração³. Além disso os sintomas citados cursam normalmente com uma grave interrupção no dia a dia, envolvendo relacionamentos interpessoais e gerando prejuízos significativamente importantes¹. Em alguns indivíduos, a fase depressiva pode evoluir com apresentações psicóticas, além de delírios e alucinações que costumam ser congruentes com o humor. Por exemplo, o indivíduo pode perceber como “se o mundo estivesse em cinzas”, “se ver dentro de um caixão com frequência”, “ouvir vozes que dizem que ele(a) não presta para nada”⁵.

Episódio misto

Este ocorre quando o indivíduo apresenta simultaneamente sintomas maníacos e depressivos por pelo menos uma semana. Eles geram um prejuízo amplo na vida dos pacientes, com repercussões nas relações, no trabalho e na família, e a internação pode ser considerada em alguns casos⁶. Entendemos que essa é a fase mais desafiadora do ponto de vista de manejo, pois muitas vezes os sintomas se modificam em questão de horas.

As ideias de suicídio costumam ser mais prevalentes nesse período da doença.

Principais tipos de TB

- **TB tipo I:** ocorre em pacientes que alternam entre períodos maníacos e episódios depressivos severos ou mistos³.
- **TB tipo II:** ocorre em pacientes que alternam entre fases hipomaníacas e depressões graves².

Condições médicas associadas

Não é incomum haver outras doenças associadas ao TB. A comorbidade entre TB e o abuso ou dependência de substâncias e/ou álcool é uma das mais relevantes⁷. Há relatos de comorbidades com transtornos de personalidade, por exemplo, o do tipo borderline³. Portanto, diante desse cenário, é fundamental levar em conta o tratamento de ambas as condições no planejamento terapêutico.

Tratamento do TB e planejamento de um aspecto integrativo

A gestão do tratamento no TB envolve duas variáveis principais: o resgate de uma crise aguda depressiva, maníaca ou mista e o preparo profilático para as futuras fases que eventualmente se desenvolverão. Nesse caso, o tratamento utilizado consiste nos chamados “estabilizadores de humor (EHs)”, que veremos com maiores detalhes adiante. Muitas vezes o acerto medicamentoso não ocorre com o primeiro EH: a melhora pode surgir após algumas tentativas com moléculas distintas ou então quando elas se encontram associadas². Do primeiro comprimido até que se note algum sinal de melhora com o uso em dose adequada, o tempo médio de resposta é de 7 a 14 dias⁸. Dependendo do EH em uso podem ocorrer efeitos adversos que não

devem ser encarados como algo que impede o tratamento, mas, sim, como um fator extra para estimular o diálogo com o médico.

- **Anticonvulsivantes:** encontram-se disponíveis o divalproato de sódio (e suas apresentações diversas de metabólitos, como o ácido valproico e o valproato de sódio), a lamotrigina e a carbamazepina⁶.
- **Antipsicóticos de segunda geração ou atípicos:** olanzapina, quetiapina, risperidona, aripiprazol, ziprasidona, clozapina e paliperidona⁶.
- **Estabilizadores clássicos:** lítio⁶.

Observações importantes acerca do tratamento

O uso do lítio está consagrado como medida estabilizadora de curto e longo prazos, ou seja, possui aspecto curativo e também profilático em um período maior². Os antipsicóticos atípicos normalmente são utilizados em associação ao lítio para que haja uma resposta mais breve, especialmente nos casos que cursam com agitação psicomotora ou diminuição de necessidade de sono².

RELATO DE CASO

Identificação

F.R.S., sexo masculino, 46 anos, casado há 20, pai de um casal de filhos, natural e procedente de São Paulo - SP, trabalha como funcionário público federal em tribunal, católico.

Queixa principal e duração

Internado há 15 dias por agitação psicomotora em hospital psiquiátrico, teve alta há uma semana e foi orientado a procurar acompanhamento médico intensivo domiciliar.

História pregressa da moléstia atual

Paciente e esposa referem que F.R.S. apresenta possivelmente “crises depressivas” desde a infância, as quais sempre foram habitualmente tratadas com antidepressivos. Ele observa que, já na adolescência, apresentava dificuldades de foco e concentração, especialmente quando se encontrava “para baixo” e depressivo, além de problemas frequentes para dormir. Aos 36 anos essa suposta depressão se acentuou e o paciente foi encaminhado para a sua primeira internação.

Aos 45 anos, ou seja, 9 anos após a sua primeira internação, F.R.S. teve o diagnóstico modificado para **transtorno bipolar do tipo I**. Nessa ocasião, foi submetido à investigação complementar com exames de bioquímica (hemograma, funções renal e hepática, T4 livre e TSH, eletrólitos, marcadores autoimunes, dosagens de vitamina B12 e 25OH vitamina D, colesterol total e frações, triglicérides, glicose de jejum, sorologias para hepatites A, B e C, sífilis e HIV), de imagem (tomografia de crânio) e eletroencefalograma, sem que houvesse nenhum indício de organicidade. O paciente nega outras comorbidades (inclusive desmaios ou episódios de epilepsia). Comparece ao meu consultório com a demanda de poder realizar um seguimento clínico com um especialista em TB e que entenda mais profundamente do tema.

Antecedentes pessoais

Nega existência de outros tratamentos médicos; nasceu de parto normal, sem intercorrências; desenvolvimento neuropsicomotor normal em relação aos irmãos. Antecedentes familiares Avô paterno possível portador de TB (costumava ser impulsivo, gastava “rios de dinheiro” desnecessariamente, bebia de forma abusiva e, em algumas ocasiões, a sua inadequação era tamanha que chegava a oferecer bebidas aos netos menores de idade). Pai do paciente também possivelmente

com TB, de acordo com a descrição oferecida na história (“pavio-curto”, abuso de bebidas, traía a mãe com frequência com diversas amantes, alternava o humor frequentemente e passava muito tempo da vida depressivo).

Hábitos e vícios

Paciente sedentário; nega tabagismo; nega comportamento congruente com dependência ou abuso de álcool; trabalha de segunda à sexta-feira com carga horária de 8h/dia. Qualidade de sono: muito ruim, frequentes despertares, diminuição de necessidade de sono, costuma fazer tarefas de madrugada (relativas ao trabalho ou mesmo à casa) e desperta “com a bateria nova”.

Diagnóstico e conduta

Diante da anamnese colhida, a hipótese mais viável era que o paciente fosse portador de **TB tipo I, em fase maníaca**. Dessa maneira, optei pela introdução de um tratamento que contemplasse um planejamento de resgate de crise aguda, mas igualmente pudesse oferecer um caráter do tipo profilático. O lítio foi escolhido em um primeiro momento e solicitei que F.R.S. fizesse uso de tal medicação na dosagem de 300 mg de 12/12 horas. Também orientei o paciente a colher a dosagem de lítio plasmático (litemia) após 5 dias de início, visto que o estado de equilíbrio da molécula demanda tal janela de tempo². O ideal é que o paciente seja mantido em um intervalo de plasma que varia de 0,6 a 1,2 mEq/L. Nas fases depressivas preconiza-se, no mínimo, 0,8 mEq/L⁸.

A litemia, além de auxiliar no raciocínio clínico do médico, também pode funcionar como um excelente marcador de adesão adequada ao tratamento: ou seja, níveis muito baixos podem representar que o indivíduo não tem feito uso correto do medicamento². No caso em questão, os 600 mg/dia foram equivalentes a uma litemia

de 0,4 mEq/L. Assim, orientei que o paciente fizesse um ajuste de dose, após a primeira coleta laboratorial, para 900 mg/dia. Dei preferência para que a maior dose (600 mg) fosse oferecida pela manhã, visto que o lítio possui metabolismo renal e frequentemente gera tendência à poliúria: isso diminui a chance de que o paciente acorde com frequência à noite para urinar⁸. Para que haja resposta terapêutica com o lítio normalmente orientamos aguardar em torno de 20 a 25 dias^{2,8}. O que ocorre é que muitas vezes o paciente não pode ou não consegue aguardar essa margem de tempo com sintomas tão graves. Por esse motivo introduzi, de forma conjunta, o aripiprazol (15 mg de 12/12 horas), um EH que faz parte dos antipsicóticos atípicos e possui perfil de efeitos adversos metabólicos com desfecho mais positivo.

De uma forma geral o paciente tolerou razoavelmente bem o lítio. Os efeitos adversos apresentados foram leves: tremor discreto de extremidades, poliúria, gosto metálico na boca e cefaleia de leve intensidade. Foi proposto que ele fizesse uso da dipirona como analgésico, o que de fato trouxe boa resposta à queixa de dor de cabeça, que acabou remitindo. Quanto ao tremor, sugeri emprego do propranolol na dose inicial de 20 mg, três vezes ao dia. F.R.S. teve uma boa resposta com o betabloqueador, sendo que o tremor residual era praticamente desprezível. Já o paladar metálico costuma arrefecer com o passar das semanas.

Desfecho

O paciente teve uma melhora importante já a partir do quarto dia de tratamento, com resposta mais robusta após os primeiros 30 dias. Atualmente, continua o seu tratamento com o carbonato de lítio e, depois de 8 anos de uso, não apresentou mais critérios para internação, com estabilidade jamais observada, segundo ele próprio e também seus familiares.

CONCLUSÃO

Em resumo, o tratamento integral do TB e suas condições associadas é de suma importância no sentido de possibilitar ao indivíduo a retomada de sua funcionalidade, suas relações pessoais e de trabalho e seu bem-estar geral. O lítio é um dos poucos EHs que representa esse objetivo no planejamento terapêutico em curto, médio e longo prazos².

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bonnín CDM, Reinares M, Martínez-Arán A, Jiménez E, Sánchez-Moreno J, Solé B, et al. Improving Functioning, Quality of Life, and Well-being in Patients With Bipolar Disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2019;22(8):467-77.
2. Berk L. Guia para cuidadores de pessoas com transtorno bipolar / Lesley Berk. São Paulo: Segmento Farma; 2011.
3. American Psychiatric Association; Nascimento MIC, et al [tradutor]. Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais - DSM5. Porto Alegre (RS): Artmed; 2014.
4. Hirschfeld RM. Differential diagnosis of bipolar disorder and major depressive disorder. *J Affect Disord*. 2014;169 Suppl 1:S12-6.
5. McIntyre RS, Zimmerman M, Goldberg JF, First MB. Differential Diagnosis of Major Depressive Disorder Versus Bipolar Disorder: Current Status and Best Clinical Practices. *J Clin Psychiatry*. 2019;80(3):ot18043ah2.
6. Fagiolini A, Coluccia A, Maina G, Forgione RN, Goracci A, Cuomo A, et al. Diagnosis, Epidemiology and Management of Mixed States in Bipolar Disorder. *CNS Drugs*. 2015;29(9):725-40.
7. Arias F, Szerman N, Vega P, Mesías B, Basurte I, Rentero D. Bipolar disorder and substance use disorders. Madrid study on the prevalence of dual disorders/pathology | Trastorno bipolar y trastorno por uso de sustancias. Estudio Madrid sobre prevalencia de patología dual. *Adicciones*. 2017;29(3):186-94.
8. Zung S, Michelon L, Cordeiro Q. O uso do lítio no transtorno afetivo bipolar. *Arq Med Hosp Fac Cienc Med Santa Casa São Paulo*. 2010; 55(1):30-7

<https://doi.org/10.24245/mim.v38iS1.7985>

Vivendo no Limiar - 1a edição

Dr. Juliano Voltarelli Franco da Silva¹, Dr. Felipe Aubin²

“A fibromialgia pode e deve ser tratada. É importante que cada paciente seja orientado quanto aos aspectos da doença.”

DORES INEXPLICÁVEIS? PODE SER FIBROMIALGIA

É comum que pacientes cheguem aos consultórios com queixas de dor crônica. O problema começa quando essas dores não passam, atingem cada vez mais áreas do corpo e não respondem aos analgésicos tradicionais. É nesse momento que os médicos devem começar a suspeitar de fibromialgia. No artigo do ortopedista e traumatologista Dr. Juliano Voltarelli Franco da Silva, é possível entender que a causa da fibromialgia ainda não é conhecida, mas existem tratamentos que podem ajudar no controle da doença e na melhora da qualidade de vida.

DOENÇA TEM OUTRAS MANIFESTAÇÕES

A fibromialgia vai além das dores crônicas espalhadas pelo corpo. Como explica o reumatologista Dr. Felipe Aubin, em 90% dos casos podem ocorrer as chamadas “manifestações-satélite”, ou seja, outras doenças que trazem mais incômodo e sofrimento e que, justamente por isso, devem ser analisadas no contexto da fibromialgia. Síndrome da fadiga crônica, cefaleia e disfunção de articulação temporomandibular são algumas dessas condições, e elas demonstram que o alcance da dor na fibromialgia vai além do aspecto muscular.

EFICÁCIA NA MELHORA DA DOR

Um estudo randomizado e duplo-cego com 750 pacientes demonstrou melhora da intensidade da dor com a pregabalina (300, 450 ou 600 mg/dia) em comparação ao placebo ($p < 0,001$)¹, achados estes confirmados em outros estudos².

¹ Ortopedista e traumatologista pela Universidade de São Paulo - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. Membro da Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia e da Sociedade Brasileira de Cirurgia do Joelho. Coordenador da equipe de trauma do grupo Ortocity.

² Formado pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Residência médica em Medicina Interna e Reumatologia pela Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre/ Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre.

Coordenador do Ambulatório de Artrite Reumatoide da Santa Casa de Porto Alegre.

Médico Assistente do Serviço de Reumatologia e Membro do grupo de Psoríase e Artrite Psoriásica do Hospital Moinhos de Vento.

Professor de Reumatologia na Universidade Feevale.

Especialista em Ultrassom Reumatológico.

Pesquisa clínica em imunobiológicos.

Recebido: 20 de Junho de 2022

Aceito: 20 de Julho de 2022

Correspondência

equipemedica@mpgrupo.com.br

Este artigo deve ser citado como: Voltarelli J. Vivendo no Limiar - 1a edição. Med Int Méx. 2022; 38 (Supl. 1): S60-S68.

MELHORA DA QUALIDADE DE VIDA

Um estudo randomizado demonstrou melhora mais acentuada da pontuação no Questionário de Impacto da Fibromialgia (FIQ) com a pregabalina (300, 450 ou 600 mg/dia) do que com o placebo ($p < 0,001$)¹.

MELHORA DA DOR EM PACIENTES COM FIBROMIALGIA E TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR (TDM) EM USO DE ANTIDEPRESSIVO

Em estudo randomizado e duplo-cego com pacientes com TDM já em uso de antidepressivos, a associação de pregabalina se mostrou eficaz e segura na redução da dor em comparação ao placebo ($p = 0,0001$)³.

METANÁLISE COCHRANE CONFIRMANDO A EFICÁCIA DA PREGABALINA NA FIBROMIALGIA

Uma metanálise de oito estudos e mais de 4 mil pacientes demonstrou que a pregabalina nas doses de 300 a 600 mg/dia se associa à redução importante da dor, além de melhoras da funcionalidade e da qualidade de vida⁴.

Dr. Juliano Voltarelli Franco da Silva - CRM/SP: 121.255

Fibromialgia: Introdução

Afibromialgia é caracterizada por uma dor musculoesquelética generalizada, crônica, associada à fadiga, aos distúrbios do sono, além de outros sintomas cognitivos e somáticos. Esses sintomas normalmente persistem por anos e levam ao uso frequente dos serviços de saúde, podendo ser extremamente debilitantes¹. De modo geral,

estima-se que a fibromialgia afete de 2% a 4% da população em geral².

Fisiopatologia

A causa da fibromialgia ainda não é clara e, no passado, essa doença já foi considerada uma condição psicogênica, visão desatualizada e refutada por pesquisas mais recentes. A fibromialgia é, hoje, caracterizada como um distúrbio da regulação da dor e da sensibilização central³. Estudos com exames de imagens cerebrais usando a ressonância magnética funcional e outras pesquisas mostraram várias perturbações de processamento e regulação da dor que a amplificam ou diminuem sua inibição em pessoas com fibromialgia⁴. Algumas dessas alterações incluem:

- maior atividade neuronal em regiões do cérebro que processam a dor;
- resposta de dor exagerada a estímulos experimentais (sensibilização);
- mudanças na morfologia do cérebro;
- alteração na regulação de receptores periféricos ou cerebrais;
- níveis alterados de dor relacionada a neuropeptídeos e neurotransmissores (por exemplo, substância P, glutamina e dopamina)³.

Essas mudanças podem se estender ao processamento de outras informações sensoriais, sendo uma possível explicação para outros sintomas incômodos e comuns da fibromialgia, como fadiga, perturbação do sono, problemas cognitivos e depressão³.

Fatores de risco

Os fatores de risco são divididos em modificáveis e não modificáveis. Entre os não modificáveis estão as condições genéticas, o sexo feminino e a presença de outras condições dolorosas como lúpus e artrite reumatoide⁵. Ainda, existem outros elementos comuns em pacientes com fibromialgia, como a depressão e a ansiedade, que podem estar presentes em 25%-65% dos casos⁶. Já entre os fatores de risco modificáveis estão os distúrbios do sono, a falta de atividade física, o sobrepeso e a obesidade.

Quadro clínico Uma característica clássica da fibromialgia é a dor crônica generalizada que perdura por mais de três meses. Há casos em que a dor já começa de forma generalizada e outros em que ela aparece localizada e se expande¹. Veja na **Tabela 1** os principais sintomas associados:

Diagnóstico

Desde 1990, vêm sendo desenvolvidos critérios diagnósticos para a fibromialgia e, embora o diagnóstico seja predominantemente clínico, tais orientações podem ser muito úteis (**Tabela 2**)^{7,9}.

Avaliação clínica

No consultório, devem ser realizados a história clínica e o exame físico detalhados, com parti-

Tabela 1. Sinais e sintomas da fibromialgia^{1,3,7}

Dor crônica disseminada com duração maior do que 3 meses
Fadiga moderada ou severa
Distúrbios do sono
Problemas cognitivos
Problemas somáticos (dores de cabeça, dor abdominal, distensão abdominal, náusea, diarreia etc.)
Pontos de sensibilidade difusos

cular atenção na avaliação das articulações e dos tecidos moles. O objetivo primário é identificar pontos dolorosos e de hipersensibilidade, além de investigar sobre outras condições como osteoartrite, artrite reumatoide e lúpus eritema-

Tabela 2. Critérios diagnósticos para a fibromialgia.

Critérios diagnósticos	2010/2011 American College of Rheumatology (com as mudanças de 2016) ⁹	ACTION - American Pain Society Pain Taxonomy Initiative ⁷
Duração dos sintomas	≥ 23 meses, com sintomas semelhantes	≥ 3 meses com dor em vários locais + fadiga/ sono
Localização da dor	Dor generalizada: ≥ 4 de 5 regiões do corpo (superior esquerda, superior direita, inferior esquerda, inferior direita, axial)	Dor em vários locais: ≥ 6 de 9 regiões do corpo (cabeça, braço esquerdo, braço direito, tórax, abdômen, parte superior das costas, parte inferior das costas/nádegas, perna esquerda, perna direita)
Pontuação da escala de fibromialgia	IDG score ≥ 7 e EGS ≥ 5 ou IDG score de 4-6 e EGS ≥ 9	Não aplicável
Fadiga/distúrbios do sono	Não aplicável	Problemas de sono moderados/graves ou fadiga
Critérios adicionais	O diagnóstico de fibromialgia é válido independentemente de outros diagnósticos	Sintomas adicionais que não são necessários, mas apolam o diagnóstico: pontos de sensibilidade, problemas cognitivos, rigidez musculoesquelética e hipersensibilidade

ACTION = Analgesic, Anesthetic, and Addiction Clinical Trial Translations Innovations Opportunities and Networks; EGS = Escala de Gravidade de Sintomas; IDG = Índice de dor generalizada.

toso sistêmico, que podem apresentar sintomas semelhantes. Pacientes com fibromialgia frequentemente relatam parestesias, necessitando também de um exame neurológico. Se houver inflamação ou edema nos tecidos moles ou nas articulações, outras condições precisam ser consideradas. Da mesma forma, os achados neurológicos focais devem ser investigados³. Em pacientes com sintomas sugestivos, um estudo de sono pode ser feito para avaliar distúrbios como apneia obstrutiva ou síndrome das pernas inquietas, condições com prevalência relativamente alta em pacientes com fibromialgia¹⁰. Além disso, os pacientes devem ser avaliados quanto a possíveis distúrbios do sono¹¹.

Tratamento

A fibromialgia pode e deve ser tratada, de modo a conferir uma melhor qualidade de vida ao indivíduo. É importante que cada paciente seja orientado quanto aos aspectos da doença, às possibilidades de tratamento e à necessidade de sua participação na gestão do caso. Algumas condições modificáveis incluem o controle de estresse, a melhora do sono, uma dieta balanceada, a prática de atividade física regular, a redução e o controle do peso, além da manutenção de um estilo de vida saudável e de intervenções cognitivas^{12,13}. Dentre todas essas recomendações, sobressai-se a prática de exercícios físicos que, até em pequenas quantidades, pode ser benéfica para tais pacientes¹⁴. O grande desafio está em conseguir conscientizar e engajar os pacientes em uma rotina regular de atividades físicas e, para isso, os médicos devem entender que não existe uma “única receita” de exercícios para todos os pacientes com fibromialgia³.

Tratamento psicológico e terapias comportamentais

Alguns estudos mostram que intervenções psicológicas podem ser eficazes em melhorar a

função física, a dor e o humor de pacientes com fibromialgia, e são claramente mais seguras do que o uso de agentes farmacológicos, com custos mais baixos¹⁵.

Tratamento farmacológico

Diferentes tipos de medicamentos já foram descritos para o tratamento da fibromialgia. Na **Tabela 3**, encontramos os principais deles^{16,17}. Dentre todas as medicações recomendadas, cabem destaques à gabapentina e à pregabalina, que vêm demonstrando benefícios no tratamento de pacientes com fibromialgia¹⁸. Em uma metanálise que avaliou cinco ensaios clínicos randomizados controlados, tanto a gabapentina como a pregabalina reduziram significativamente a dor e melhoraram o sono e a qualidade de vida dos pacientes¹⁹. Uma metanálise da Cochrane, incluindo estudos randomizados, controlados e duplos-cegos comparando o uso de pregabalina ao do placebo em pacientes com fibromialgia, por no mínimo oito semanas, evidenciou que a pregabalina nas doses de 300 a 600 mg/dia produz uma grande redução na intensidade da dor ao longo de 12 a 26 semanas, com poucos e toleráveis eventos adversos. O grau de alívio da dor é acompanhado por melhorias em outros sintomas, como qualidade de vida e função²⁰.

CONCLUSÃO

O tratamento da fibromialgia deve se concentrar na manutenção ou na melhora da função, trazendo benefícios à qualidade de vida e administrando, ao máximo, os principais sintomas ou incômodos. Para atingir esses objetivos, a cada consulta devem ser enfatizadas as orientações sobre a patologia e a necessidade da prática de atividade física regular. O tratamento ideal é feito sob medida para cada paciente e envolve uma abordagem multimodal que inclui terapias farmacológicas e não farmacológicas. Entre as terapias não farmacológicas, os programas de

Tabela 3. Tratamento farmacológico da fibromialgia^{21,22}.

Classe da medicação	Medicação	Vantagens	Efeitos adversos
Antidepressivos tricíclicos	Amitriptilina	Disponibilidade, preço baixo, melhoras do sono e da dor	Efeitos adversos comuns-boca seca, retenção de urina, sedação, prisão de ventre, problemas de concentração Cardiotoxicidade Anticolinérgico e anti-histamínico
	Ciclobenzaprina		
Inibidores de recaptação de serotonina e norepinefrina	Duloxetina	Eficácia demonstrada em ensaios clínicos	Dores de cabeça, náuseas, boca seca, diarreia (duloxetina) e constipação (milnaciprano)
	Milnaciprano	Útil para pacientes com depressão Mais bem tolerado do que antidepressivos tricíclicos	
Gabapentínicos	Pregabalina	Melhoras da dor do sono	Tontura, boca seca, sonolência, ganho de peso, edema periférico, e problemas cognitivos (pregabalina)
	Gabapentina		
Analgésicos simples e anti-inflamatórios não hormonais		Possível usar como um adjuvante com outras medicações Útil para tratamento de outras condições coexistentes (ex.: osteoartrite)	Estudos limitados a paracetamol e com pouca evidência de benefícios
Tramadol		Melhoras da dor e da qualidade de vida em curto prazo Útil para pacientes que têm dores intensas e refratárias a outros tratamentos	Efeitos em longo prazo desconhecidos Risco de abuso ou dependência
Anti-inflamatórios tópicos		Seguros Alívio da dor	Pode ocorrer leve sensação de queimação quando aplicados

exercícios graduais e as intervenções cognitivo-comportamentais contam com evidências de maior qualidade que apoiam seu uso. Além disso, existem vários tratamentos farmacológicos que podem ser empregados para aliviar a dor da fibromialgia e seus sintomas associados³.

Fibromialgia: uma vilã invisível

Dr. Felipe Aubin - CRM/RS 35.581

“Doutor, já passei por muitos especialistas e realizei diversos exames, mas ninguém sabe o que tenho. Eu uso medicamentos comuns, mas nenhum resolve minha dor. Você é minha última esperança.”

Médicos que atuam no combate à dor de seus pacientes certamente já passaram por essa situação. Habitualmente, antes de chegar ao diagnóstico final de fibromialgia (FMG), o paciente passou por uma jornada de exames inconclusivos e hipóteses diagnósticas não confirmadas, seja com clínicos gerais, neurologistas, ortopedistas, anestesistas ou psiquiatras. Inclusive, a tentativa de autodiagnóstico, usando ferramentas de busca na internet e rede de pacientes, é uma prática vista com muita frequência; não deve ser uma ação estimulada, mas é compreensível a busca por respostas. É natural que médicos e pacientes esperem realizar um exame simples, objetivo, que mostre e “comprove” a patologia. Definitivamente isso não acontece na FMG. Sendo assim,

fica estabelecido o desafio diagnóstico na FMG. Pode-se entender a FMG como uma síndrome de sensibilização central definida como uma resposta anormal e inadequada do sistema nervoso central (SNC) aos estímulos periféricos em decorrência de uma hiperexcitabilidade neuronal, causando dor inadequadamente amplificada¹. A análise dos nervos periféricos na FMG, na maioria das vezes, revelou-se inconclusiva^{1,2}. Recentemente, estudos com biópsia de pele de perna distal, com imuno-histoquímica, para a verificação da densidade das fibras nervosas na epiderme, demonstraram a neuropatia de fibras finas como um achado em pacientes com FMG. Ainda existe um intenso debate se tal achado é primário na síndrome ou secundário a um estado de dor crônica.

Aspectos psicológicos, comportamentais e sociais colaboram com a clínica da FMG, mas embora essas condições sejam grandes complicadoras do manejo desses pacientes, considera-se simplista e inadequado julgar tais indivíduos como “psicossomáticos”¹⁻³. Na prática, dois fenômenos são vistos: 1) hiperalgesia: resposta aumentada a um estímulo que normalmente é doloroso; e 2) alodinia: dor em resposta a um estímulo que não é doloroso em condições normais^{1,2}. Certamente, a dor é a peça-chave na FMG, mas não podemos nos esquecer de todas as outras peças-satélite que circundam essa patologia. Cerca de 90% dos pacientes com FMG apresentam manifestações-satélite da doença, muitas delas mostrando que o menor limiar à dor não está presente só na musculatura^{3,4}. O reconhecimento e o tratamento dessas comorbidades são extremamente importantes, pois muitas vezes essas manifestações acrescentam sofrimento e agravam o quadro principal. O impacto na qualidade de vida, por sua vez, é difícil de ser mensurado, assim como a repercussão financeira, sendo considerada uma síndrome clínica cara, pois gera muitos custos para a atenção plena desses pacientes⁵.

Manifestações-satélite da fibromialgia¹:

Síndrome da fadiga crônica (50%), distúrbios funcionais intestinais (40%), cistite intersticial (12%), síndrome das pernas inquietas (15%), dor pélvica crônica (5%), cefaleia (53%) e disfunção de articulação temporomandibular (75%).

Alguns estudos observaram uma associação maior da FMG com transtornos do humor (depressão, ansiedade, transtornos obsessivos compulsivos e síndrome do pânico) do que a verificada em outras condições dolorosas crônicas, como a artrite reumatoide². A depressão e as demais alterações do humor provocam a exacerbação dos sintomas e prejudicam as estratégias de enfrentamento (*coping*) do paciente diante da doença. A FMG somente é superada pelas queixas de osteoartrite em consultórios de reumatologistas e parece estar com incidência aumentada nos últimos anos, afetando de 0,2 a 5% da população geral mundial⁵⁻⁷. No Brasil, a prevalência é de 2,0 a 2,5%, conforme demonstrado por estudos populacionais baseados em entrevistas⁷. Mudanças e atualizações nos critérios classificatórios foram desenvolvidas justamente para incluir um espectro maior de manifestações associadas e possibilitar um diagnóstico mais precoce e sensível^{8,9}. O *American College of Rheumatology* (“Colégio Americano de Reumatologia”, em tradução livre) define um diagnóstico de fibromialgia quando o paciente preenche três das seguintes condições^{8,9}:

1. Índice de dor generalizada (IDG) maior ou igual a 7 e Escala de Gravidade de Sintomas (EGS) maior ou igual a 5 ou IDG entre 4 e 6 com EGS maior ou igual a 9;
2. Sintomas estão presentes de maneira semelhante há pelo menos três meses;
3. Excluída outra patologia que justifique a dor.

IDG: ≥ 7 (OU 4 A 6)

A dor deve ter característica generalizada: estar presente em 4 das 5 regiões – superior E, inferior E, superior D, inferior D e axial.

Some um ponto para cada uma das áreas abaixo:

1 Mandíbula direita	11 Coxa direita
2 Mandíbula esquerda	12 Coxa esquerda
3 Ombro direito	13 Perna direita
4 Ombro esquerdo	14 Perna esquerda
5 Braço direito	15 Tórax anterior
6 Braço esquerdo	16 Abdome
7 Antebraço direito	17 Cervical
8 Antebraço esquerdo	18 Tórax posterior
9 Quadril direito	19 Lombar
10 Quadril esquerdo	

O desafio se mantém quando falamos no tratamento, que deve incorporar estratégias não farmacológicas e farmacológicas em abordagem multimodal e com participação ativa do paciente^{10,11}. Entre as medidas não medicamentosas se destacam a educação em saúde, os exercícios e

as terapias psicológicas^{5,11}. Dentro do tratamento farmacológico, salientamos os antidepressivos “duais” (inibidores da recaptação de norepinefrina e serotonina), como a duloxetine em doses de 60 a 120 mg ao dia, e os gabapentinoides, que formam uma classe que atua na redução da aferência do estímulo doloroso por meio da atuação nos canais de cálcio do neurônio pré-sináptico. Na FMG, o fármaco mais estudado é a pregabalina. Há evidências de melhoras da dor, da fadiga e do sono^{2,5,10}. O perfil dos efeitos adversos é semelhante aos dos antidepressivos, e as doses utilizadas variam entre 150 e 300 mg ao dia^{2,5,10}. Na rotina de consultório, costumo acolher o paciente de maneira adequada na primeira consulta, orientar a evolução benigna da doença, sem possibilidade de deformidades articulares, mas fazendo-o entender que, apesar de invisível, a FMG tem alto impacto na participação social. Com leveza e bom-humor, costumo dizer que os pacientes que têm os melhores resultados são aqueles que conseguem se apoiar em duas bases: a aderência a uma combinação correta de medicamentos e o “vício” desenvolvido na prática de atividades físicas.

ESCALA DE GRAVIDADE DOS SINTOMAS (EGS): ≥ 5 (OU ≥ 9)

Score final entre 0 e 12

Marcar a intensidade dos sintomas conforme o que o paciente tem sentido nos últimos 7 dias.

Fadiga (cansaço ao executar actividades)	0	1	2	3
Sono não reparador (acordar cansado)	0	1	2	3
Sintomas cognitivos (dificuldade de memória, concentração etc)	0	1	2	3

Adaptada de: Wolfe F, et al. Semin Arthritis Rheum; 2016⁸.

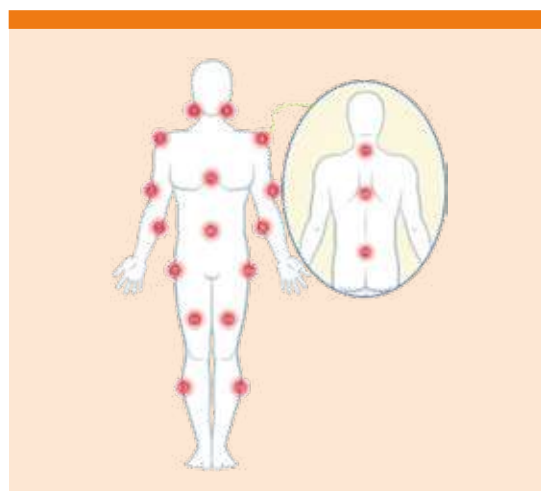


Figura 1.

Outros sintomas (0 a 3)

Cefaleia: 0 ou 1;

Dor ou cólicas em abdômen inferior: 0 ou 1;

Depressão: 0 ou 1.

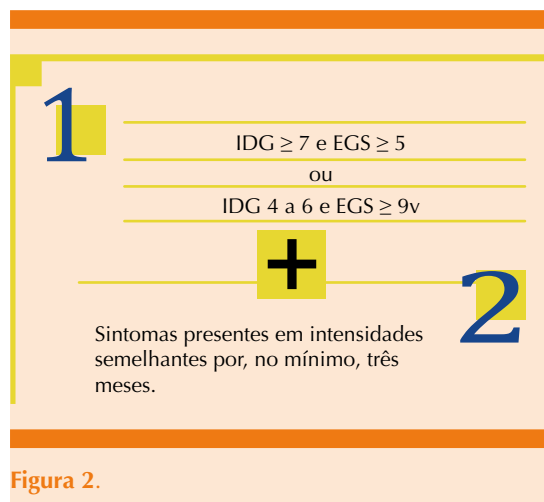
0 – Nenhum problema/sintoma;

1 – Problemas leves e, em geral, intermitentes OU pouco sintomas;

2 – Problemas moderados e frequentes OU número moderado de sintomas;

3 – Problemas graves, permanentes, que causam impacto na qualidade de vida OU grande quantidade de sintomas.

Sintomas presentes em intensidades semelhantes por, no mínimo, três meses.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | PONTOS-CHAVE

1. Arnold LM, Russell IJ, Diri EW, Duan WR, Young JP Jr, Sharma U, et al. A 14-week, randomized, double-blinded, placebo-controlled monotherapy trial of pregabalin in patients with fibromyalgia. *J Pain*. 2008;9(9):792–805.
2. Mease PJ, Russell IJ, Arnold LM, Florian H, Young Jr JP, Martin SA, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of pregabalin in the treatment of patients with fibromyalgia. *J Rheumatol*. 2008;35(3):502–14.
3. Arnold LM, Sarzi-Puttini P, Arsenault P, Khan T, Bhadra Brown P, Clair A, et al. Efficacy and Safety of Pregabalin in Patients with Fibromyalgia and Comorbid Depression Taking Concurrent Antidepressant Medication: A Randomized, Placebo-controlled Study. *J Rheumatol*. 2015;42(7):1237-44. Derry S, Cording M, Wiffen PJ, Law S, Phillips T, Moore RA. Pregabalin for pain in fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;9(9):CD011790.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | FIBROMIALGIA

1. Clauw DJ. Fibromyalgia: a clinical review. *JAMA*. 2014;311(15):1547-55.
2. Jones GT, Atzeni F, Beasley M, Fluss E, Sarzi-Puttini P, Macfarlane GJ. The prevalence of fibromyalgia in the general population: a comparison of the American College of Rheumatology 1990, 2010, and modified 2010 classification criteria. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(2):568-75.
3. Bair MJ, Krebs EE. Fibromyalgia. *Ann Intern Med*. 2020;172(5):ITC33-ITC48.
4. O'Brien AT, Deitos A, Trinanés Pego Y, Fregni F, Carrillo-de-la-Pena MT. Defective Endogenous Pain Modulation in Fibromyalgia: A Meta-Analysis of Temporal Summation and Conditioned Pain Modulation Paradigms. *J Pain*. 2018;19(8):819-36.
5. Fitzcharles MA, Perrot S, Hauser W. Comorbid fibromyalgia: A qualitative review of prevalence and importance. *Eur J Pain*. 2018;22(9):1565-76.
6. Loge-Hagen JS, Saele A, Juhl C, Bech P, Stenager E, Mellentin AI. Prevalence of depressive disorder among patients with fibromyalgia: Systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2019;245:1098-105.
7. Arnold LM, Bennett RM, Crofford LJ, Dean LE, Clauw DJ, Goldenberg DL, et al. AAPT Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. *J Pain*. 2019;20(6):611-28.

8. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum.* 1990;33(2):160-72.
9. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Hauser W, Katz RL, et al. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;46(3):319-29.
10. Prados G, Miro E, Martinez MP, Sanchez AI, Lopez S, Saez G. Fibromyalgia: gender differences and sleep-disordered breathing. *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31(6 Suppl 79):S102-10.
11. Qaseem A, Kansagara D, Forcica MA, Cooke M, Denberg TD; Clinical Guidelines Committee of the American College of P. Management of Chronic Insomnia Disorder in Adults: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2016;165(2):125-33.
12. Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, Atzeni F, Hauser W, Fluss E, et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(2):318-28.
13. Fitzcharles MA, Ste-Marie PA, Goldenberg DL, Pereira JX, Abbey S, Choiniere M, et al. Canadian Pain Society and Canadian Rheumatology Association recommendations for rational care of persons with fibromyalgia: a summary report. *J Rheumatol.* 2013;40(8):1388-93.
14. Kaleth AS, Slaven JE, Ang DC. Does increasing steps per day predict improvement in physical function and pain interference in adults with fibromyalgia? *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014;66(12):1887-94.
15. Theadom A, Cropley M, Smith HE, Feigin VL, McPherson K. Mind and body therapy for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015(4):CD001980.
16. O'Malley PG, Balden E, Tomkins G, Santoro J, Kroenke K, Jackson JL. Treatment of fibromyalgia with antidepressants: a meta-analysis. *J Gen Intern Med.* 2000;15(9):659-66.
17. Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014(1):CD007115.
18. Moore A, Wiffen P, Kalso E. Antiepileptic drugs for neuropathic pain and fibromyalgia. *JAMA.* 2014;312(2):182-3.
19. Hauser W, Bernardy K, Uceyler N, Sommer C. Treatment of fibromyalgia syndrome with gabapentin and pregabalin--a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain.* 2009;145(1-2):69-81.
20. Derry S, Cording M, Wiffen PJ, Law S, Phillips T, Moore RA. Pregabalin for pain in fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;9:CD011790.
21. O'Malley PG, Balden E, Tomkins G, Santoro J, Kroenke K, Jackson JL. Treatment of fibromyalgia with antidepressants: a meta-analysis. *J Gen Intern Med.* 2000;15(9):659-66.
22. Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014(1):CD007115.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | FIBROMIALGIA: UMA VILÃ INVISÍVEL

1. Cassisi G, SarziPuttini P, Casale R, Cazzola M, Boccassini L, Atzeni F, et al. Pain in fibromyalgia and related conditions. *Reumatismo.* 2014;66(1):72-86.
2. Clauw DJ. Fibromyalgia: a clinical review. *JAMA.* 2014;311(15):1547-55.
3. Provenza JR, Paiva ES, Heymann RE, et al. Manifestações clínicas da fibromialgia. In: Heymann RE. *Dores musculoesqueléticas localizadas e difusas.* 2 ed. São Paulo: Planmark; 2017. p.4655.
4. Heymann RE, Paiva ES, Martinez JE, Helfenstein Jr. M, Rezende MC, Provenza JR, et al. Novas diretrizes para o diagnóstico da fibromialgia. *Rev Bras Reumatol.* 2017;57(S2):S467-76.
5. Heymann RE, Paiva ES, Helfenstein Jr M, Pollak DF, Martinez JE, Provenza JR, et al. Consenso brasileiro do tratamento da fibromialgia. *Rev Bras Reumatol.* 2010;50(1):56-66.
6. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles M, Goldenberg DL, Hauser W, Katz RS, et al. Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: a modification of the ACR preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia. *J Rheumatol.* 2011;38(6):1113-22.
7. Marques AP, do Espirito Santo ADS, Berssaneti AA, Matsutani LA, Yuan SLK. A prevalência de fibromialgia: atualização da revisão de literatura. *Revista Brasileira de Reumatologia.* 2017;57(4):356-63.
8. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Hauser W, Katz RL, et al. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;46(3):319-29.
9. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62(5):600-10.
10. Barkhuizen A. Rational and targeted pharmacological treatment of fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North America.* 2002;28(2):261-90.
11. Bidonde J, Busch AJ, Bath B, Milosavljevic S. Exercise for adults with fibromyalgia: an umbrella systematic review with synthesis of best evidence. *Curr Rheumatol Rev.* 2014;10(1):45-79.

Vivendo no Limiar - 2a edição

Profª Drª Carmita H. N. Abdo¹, Dra. Célia Roesler²

UMA ALIADA CONTRA O TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA (TAG)

A pregabalina tem se firmado cada vez mais como uma estratégia eficaz no tratamento do TAG. No artigo da psiquiatra Profa. Dra. Carmita Abdo, além de entendermos como funciona o mecanismo de ação da pregabalina, vemos também que o alívio dos sintomas ocorre já na primeira semana de uso. Mas atenção: para que os efeitos perdurem, o ideal é a utilização da pregabalina em longo prazo, recomendação segura até mesmo para a população idosa. Como explica a doutora, a pregabalina traz vantagens de eficácia e tolerabilidade, sintomas mínimos de abstinência e tem baixo índice de disfunção sexual secundária.

SEM MISTÉRIOS

Quer entender de forma rápida e objetiva como a pregabalina age em casos de TAG? A Vivendo no Limiar traz 5 pontos-chave que explicam como os estudos mais recentes validam a pregabalina na melhora rápida e na melhora sustentada do transtorno.

NERVOS A FLOR DA PELE

Passar por situações que nos deixam ansiosos é comum: vésperas de eventos importantes e insegurança financeira, por exemplo, são algumas das razões para isso. Mas e quando as reações ansiosas acontecem com muita frequência, às vezes até sem gatilhos aparentes, e em uma intensidade que nos paralisa? Esse é o transtorno de ansiedade generalizada, doença que provoca inquietação, cansaço, irritabilidade e perturbação do sono, comprometendo o funcionamento do indivíduo nas mais diversas áreas. A neurologista Dra. Célia Roesler explica como é possível tratar o transtorno a partir de uma abordagem individualizada e eficiente.

¹ Psiquiatra, Professora do Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

Coordenadora do Programa de Estudos em Sexualidade (ProSex) do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da FMUSP.

Presidente da Associação Brasileira de Psiquiatria (ABP), no triênio 2017-2019.

² Neurologista.

Membro titular da Academia Brasileira de Neurologia.

Membro da Sociedade Brasileira de Cefaleia.

Membro da International Headache Society.

Membro da Associação Brasileira do Déficit de Atenção.

Recebido: 20 de Junho de 2022

Aceito: 20 de Julho de 2022

Correspondência

equipemedica@mpgrupo.com.br

Este artigo deve ser citado como:

H. N. Abdo C, Roesler C. Vivendo no Limiar - 2a edição. Med Int Méx. 2022; 38 (Supl. 1): S69-S76.

Transtorno de Ansiedade Generalizada e seu Tratamento

Prof^a Dr^a Carmita H. N. Abdo - CRM 22.932/SP

“Pregabalina, um medicamento de primeira linha para tratar o transtorno de ansiedade generalizada (TAG), agrega às vantagens de eficácia e tolerabilidade, o início rápido de ação, os sintomas mínimos de abstinência e o baixo índice de disfunção sexual secundária e de abuso ou descontinuação.”

INTRODUÇÃO

O transtorno de ansiedade generalizada (TAG) caracteriza-se pela persistência (maior do que alguns meses) de preocupação excessiva, hipervigilância, hiperexcitação e ansiedade inespecífica. Esses sintomas emocionais são acompanhados por queixas físicas: tensão muscular, taquicardia, alterações abdominais, sudorese, náusea e boca seca.^{1,2} É uma doença crônica e oscilante.³

O tratamento objetiva melhorar os sintomas e, idealmente, obter alívio completo, restaurando o funcionamento e prevenindo a recorrência. Após a fase inicial (aguda), ele deve ser continuado por longo prazo, devido à natureza crônica da doença.^{4,5} Entre os tratamentos farmacológicos recomendados para TAG, está a pregabalina.⁶

Pregabalina

É o (S)-enantiômero ativo do ácido 3-(amino-metil)-5-metil-hexanoico,⁷ cujo mecanismo de ação ansiolítica consiste na sua ligação seletiva e com afinidade com as subunidades auxiliares $\alpha 2\delta$ (em particular a subunidade $\alpha 2\delta$ tipo 1 [$\alpha 2\delta$ -1]) de canais de cálcio dependentes de voltagem do tipo P/Q (VGCCs) em neurônios hiperexcitados.⁸⁻¹⁰ Tal ligação reduz o influxo de

cálcio e a liberação de vários neurotransmissores excitatórios dos terminais nervosos, especificamente implicados na ansiedade patológica.^{8,11,12}

No sistema nervoso central (SNC), os maiores níveis de ligação da pregabalina são no córtex, no bulbo olfatório, no hipotálamo, na amígdala, no hipocampo, no cerebelo e no corno dorsal da medula espinhal. A pregabalina é rapidamente absorvida após a administração oral e penetra prontamente na barreira hematoencefálica, demonstrando farmacocinética linear (proporcional à dose) sobre o intervalo de dose recomendado (150-600 mg/dia administrados em duas ou três vezes/dia).^{6,11,13,14}

Seu metabolismo é hepático, sendo eliminada por excreção renal na forma de fármaco inalterado.¹⁵

Tem baixo potencial para interações medicamentosas, uma vez que não se liga às proteínas plasmáticas nem é metabolizada e, além disso, em doses terapêuticas não afeta o sistema do citocromo P450.^{12,16}

Lugar da pregabalina no tratamento do TAG

A pregabalina é um agente ansiolítico bem estabelecido para o tratamento do TAG, que obteve aprovação na União Europeia.⁴ Resultados recentes sugerem que respostas robustas ao tratamento de curto prazo podem ser alcançadas com doses mais baixas (150-300 mg/dia),¹⁸ podendo ser administradas duas vezes ao dia (em vez de três), o que proporciona uma melhor adesão. É considerada um agente de primeira linha para o tratamento de longo prazo do TAG pela *World Federation of Societies of Biological Psychiatry*.⁶ Vários estudos clínicos bem desenhados demonstram a eficácia do medicamento no tratamento do TAG moderado a grave em adultos, tanto em curto¹⁹⁻²¹ quanto em longo prazo.^{22,23}

O **Quadro 1** ilustra as propriedades da pregabalina no tratamento do TAG

Eficácia e tolerabilidade demonstradas em IAG moderado a grave
Início de ação mais rápido do que o dos inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRSS) e inibidores da recaptação da serotonina e noradrenalina (IRSNS)
Atividade de amplo espectro contra sintomas psíquicos e somáticos do TAG
Eficaz em pacientes idosos, baixo potencial para interações medicamentosas e para abuso
Sintomas mínimos de abstinência e ansiedade de rebote na redução da dose
Disfunção sexual não é efeito adverso proeminente, em contraste com ISRSS/IRSNS

Adaptado de: Frampton JE. CNS Drugs; 2014.¹⁷

O efeito ansiolítico da pregabalina é caracterizado por início rápido (≤ 1 semana) e atividade de amplo espectro contra sintomas psíquicos e somáticos do TAG, inclusive em pacientes graves e idosos.^{24,25}

Dada a cronicidade do TAG, o tratamento de longo prazo (por 6-12 meses) é necessário.^{7,26} Nesse período, a monoterapia com pregabalina mantém a melhora (que ocorreu em resposta ao tratamento de curto prazo) e retarda a recidiva em comparação com o placebo.²³

A adição de pregabalina é uma estratégia eficaz para pacientes que respondem apenas parcialmente à monoterapia com ISRS ou IRSN.²⁷

O tratamento é bem tolerado até por pacientes idosos. Os efeitos adversos (tontura e sonolência) são leves a moderados e transitórios.^{24,28}

Quando descontinuada gradualmente (ao longo de uma semana), após 6 meses de tratamento as doses recomendadas de pregabalina não resultam em sintomas de descontinuação significativos ou ansiedade de rebote.^{22,24}

Até a atualidade, esse medicamento demonstrou o maior efeito de qualquer farmacoterapia para o TAG (0,5 em comparação com 0,42 para IRSNs, 0,38 para benzodiazepínicos e 0,36 para IRSs), com base em comparação indireta.²⁹

Os aspectos clínicos que indicam a escolha de pregabalina em vez de outras terapias ansiolíticas são: insônia proeminente, sintomas gastrointestinais ou ansiedade somática; síndrome dolorosa comórbida; preocupações sobre disfunção sexual; interações medicamentosas; e comprometimento cognitivo/psicomotor relacionado a medicamentos, além de risco de desenvolvimento de dependência física e/ou de sintomas de abstinência.²⁸

CONCLUSÃO

A pregabalina é um ansiolítico bem estabelecido e aprovado pela União Europeia, considerado um agente de primeira linha para o tratamento do TAG pela *World Federation of Societies of Biological Psychiatry*. Apresenta perfil favorável a diferentes aspectos relacionados à terapêutica do TAG, entre os quais se destacam o rápido início de ação, menos interações medicamentosas e menores efeitos adversos e de dependência.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Baldwin DS, Ajel K, Masdrakis VG, Nowak M, Rafiq R. Pregabalin for the treatment of generalized anxiety disorder: an update. *Neuropsychiatr*. 2013;9:883–92.
2. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5*. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association, 2013.
3. Baldwin DS, Waldman S, Allgulander C. Evidence-based pharmacological treatment of generalized anxiety disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2011;14(5):697-710.
4. Katzman MA. Current considerations in the treatment of generalized anxiety disorder. *CNS Drugs*. 2009;23(2):103–20.
5. Davidson JR, Feltner DE, Dugar A. Management of generalized anxiety disorder in primary care: identifying the challenges and unmet needs. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2010;12(2):PCC.09r00772.

6. Bandelow B, Zohar J, Hollander E, Kasper S, Möller HJ; WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Anxiety, Obsessive-Compulsive and Post-Traumatic Stress Disorders, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress disorders—first revision. *World J Biol Psychiatry*. 2008;9(4):248–312.
7. Both C, Kojda G, Lange-Asschenfeldt C. Pharmacotherapy of generalized anxiety disorder: focus and update on pregabalin. *Expert Rev Neurother*. 2014;14(1):29–38.
8. Micó JA, Prieto R. Elucidating the mechanism of action of pregabalin: $\alpha(2)\delta$ as a therapeutic target in anxiety. *CNS Drugs*. 2012;26(8):637–48.
9. Field MJ, Cox PJ, Stott E, Melrose H, Offord J, Su TZ, et al. Identification of the alpha2-delta1 subunit of voltage-dependent calcium channels as a molecular target for pain mediating the analgesic actions of pregabalin. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;103(46):17537–42.
10. Taylor CP, Angelotti T, Fauman E. Pharmacology and mechanism of action of pregabalin: the calcium channel alpha2-delta (alpha2-delta) subunit as a target for antiepileptic drug discovery. *Epilepsy Res*. 2007;73(2):137–50.
11. Kavoussi R. Pregabalin: From molecule to medicine. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2006;16 Suppl 2:S128–33.
12. Ben-Menachem E. Pregabalin pharmacology and its relevance to clinical practice. *Epilepsia*. 2004;45(Suppl 6):13–8.
13. Tassone DM, Boyce E, Guyer J, Nuzum D. Pregabalin: a novel c-aminobutyric acid analogue in the treatment of neuropathic pain, partial onset seizures, and anxiety disorders. *Clin Ther*. 2007;29(1):26–48.
14. Bockbrader HN, Radulovic LL, Posvar EL, Strand JC, Alvey CW, Busch JA, et al. Clinical pharmacokinetics of pregabalin in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2010;50(8):941–50.
15. Randinitis EJ, Posvar EL, Alvey CW, Sedman AJ, Cook JA, Bockbrader HN. Pharmacokinetics of pregabalin in subjects with various degrees of renal function. *J Clin Pharmacol*. 2003;43(3):277–83.
16. Bockbrader HN, Wesche D, Miller R, Chapel S, Janiczek N, Burger P. A comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of pregabalin and gabapentin. *Clin Pharmacokinet*. 2010;49(10):661–9.
17. Frampton JE. Pregabalin: a review of its use in adults with generalized anxiety disorder. *CNS Drugs*. 2014 Sep;28(9):835–54.
18. Kasper S, Brassler M, Schweizer E, Lyndon G, Prieto R. How well do randomized controlled trial data generalize to 'real-world' clinical practice settings? A comparison of two generalized anxiety disorder studies. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2014;24(1):125–32.
19. Feltner DE, Crockatt JG, Dubovsky SJ, Cohn CK, Shrivastava RK, Targum SD, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose, multicenter study of pregabalin in patients with generalized anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2003;23(3):240–9.
20. Rickels K, Pollack MH, Feltner DE, Lydiard RB, Zimbroff DL, Bielski RJ, et al. Pregabalin for treatment of generalized anxiety disorder: a 4-week, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of pregabalin and alprazolam. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(9):1022–30.
21. Kasper S, Herman B, Nivoli G, Van Ameringen M, Petralia A, Mandel FS, et al. Efficacy of pregabalin and venlafaxine-XR in generalized anxiety disorder: results of a double-blind, placebo-controlled 8-week trial. *Int Clin Psychopharmacol*. 2009;24(2):87–96.
22. Kasper S, Iglesias-García C, Schweizer E, Wilson J, DuBrava S, Prieto R, et al. Pregabalin long-term treatment and assessment of discontinuation in patients with generalized anxiety disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2014;17(5):685–95.
23. Feltner D, Wittchen HU, Kavoussi R, Brock J, Baldinetti F, Pande AC. Long-term efficacy of pregabalin in generalized anxiety disorder. *Int Clin Psychopharmacol*. 2008;23(1):18–28.
24. Montgomery SA. Pregabalin for the treatment of generalised anxiety disorder. *Expert Opin Pharmacother*. 2006;7(15):2139–54.
25. Montgomery S, Chatamra K, Pauer L, Whalen E, Baldinetti F. Efficacy and safety of pregabalin in elderly people with generalised anxiety disorder. *Br J Psychiatry*. 2008;193(5):389–94.
26. Frichione GL. Generalized anxiety disorder. *N Engl J Med*. 2004;351(7):675–82.
27. Rickels K, Shiovitz TM, Ramey TS, Weaver JJ, Knapp LE, Miceli JJ. Adjunctive therapy with pregabalin in generalized anxiety disorder patients with partial response to SSRI or SNRI treatment. *Int Clin Psychopharmacol*. 2012;27(3):142–50.
28. Montgomery S, Kasper S. Pharmacotherapy update: pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder. *Clin Med Insights Ther*. 2010;2:189–202.
29. Hidalgo RB, Tupler LA, Davidson JR. An effect size analysis of pharmacologic treatments for generalized anxiety disorder. *J Psychopharmacol*. 2007;21(8):864–72.

Transtorno de ansiedade generalizada: principais características e importância do tratamento

Dra. Célia Roesler - CRM 37.949

“A saúde mental está diretamente associada com a saúde física e com o bem-estar geral do indivíduo, não devendo nunca ser negligenciada.”

PONTOS-CHAVE

1 Eficácia no TAG

Uma análise agrupada de seis estudos (n = 1.149) demonstrou eficácia da pregabalina na melhora dos sintomas psíquicos e somáticos do TAG, sendo que as doses de pregabalina se associam às melhoras de 13 dos 14 itens da escala de ansiedade de Hamilton (HAMA).¹

2 Melhora sustentada em longo prazo

Um estudo com 528 pacientes e seguimento de um ano demonstrou que, após a melhora inicial com o tratamento, 96,6% mantiveram a melhora do TAG ou continuaram a melhorar durante o seguimento.²

3 Melhora rápida do TAG

Um estudo que comparou a pregabalina com a sertralina (um inibidor seletivo da recaptção da serotonina [ISRS]), demonstrou que a pregabalina se associa à melhora significativa dos sintomas na primeira semana de tratamento, enquanto a sertralina demora 14 dias. De forma importante, não houve diferença na incidência de efeitos adversos entre os grupos.³

4 Eficácia demonstrada em metanálise

Uma metanálise de oito estudos (n = 2.299) demonstrou que a pregabalina é superior ao placebo na melhora dos sintomas de ansiedade avaliados pela escala HAMA (g de Hedges = 0,3; IC 95%: 0,30-0,44). A eficácia da pregabalina foi semelhante à dos benzodiazepínicos.⁴

5 Eficácia também como tratamento adjunto

O tratamento adjunto com pregabalina, em associação a um ISRS ou um inibidor da recaptção de noradrenalina e serotonina, melhora os sin-

tomas de ansiedade em indivíduos com resposta inadequada a esses fármacos isoladamente, conforme demonstrado em estudo randomizado e controlado com 356 pacientes.⁵

O transtorno de ansiedade generalizada (TAG) é um distúrbio psiquiátrico que se caracteriza por ansiedade e preocupação excessivas, de difícil controle, associadas a sintomas como inquietação, cansaço, irritabilidade e perturbação do sono. De acordo com os critérios do DSM-5 (Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, da Associação Americana de Psiquiatria [APA]) para o diagnóstico do TAG, detalhados na **Tabela 1**, ainda é necessário que esses sintomas ocorram por um período mínimo de seis meses para determinar tal diagnóstico.¹

É importante destacar que o TAG se diferencia da ansiedade habitual uma vez que, no caso do transtorno, as preocupações tendem a impactar de forma mais significativa a vida do paciente, além de apresentarem uma duração mais prolongada, sem a necessidade de precipitantes, e por estarem fortemente acompanhadas de sintomas físicos, comumente descritos com expressões como “nervos à flor da pele”. Adicionalmente, é observada uma grande desproporcionalidade entre a preocupação relatada e os eventos que desencadeiam a ansiedade nos pacientes com TAG, seja pela pequena probabilidade de que eles ocorram ou pelo baixo impacto que teriam.¹

Estima-se que as prevalências do transtorno de ansiedade generalizada na população geral dos Estados Unidos sejam de 3,1% no período de um ano e de 5,7% ao longo da vida do paciente, sendo cerca de duas vezes mais comum em mulheres do que entre os homens. A maioria dos pacientes relata o começo dos sintomas do TAG no começo da vida adulta, porém a idade de início é bastante variável.² Embora os dados brasileiros sejam limitados, um estudo transversal de base populacional, realizado com adultos entre 18 e 35 anos residentes

Tabela 1. Critérios Diagnósticos do Transtorno de Ansiedade Generalizada (F41.1). Retirado do DSM-5.¹

A. Ansiedade e preocupação excessivas (expectativa apreensiva), ocorrendo na maioria dos dias por pelo menos seis meses, com diversos eventos ou atividades (tais como desempenho escolar ou profissional).
B. O indivíduo considera difícil controlar a preocupação.
C. A ansiedade e a preocupação estão associadas com três (ou mais) dos seguintes seis sintomas (com pelo menos alguns deles presentes na maioria dos dias nos últimos seis meses):
Nota: Apenas um item é exigido para crianças.
1. Inquietação ou sensação de estar com os nervos à flor da pele.
2. Fatigabilidade.
3. Dificuldade em concentrar-se ou sensações de “branco” na mente.
4. Irritabilidade.
5. Tensão muscular.
6. Perturbação do sono (dificuldade em conciliar ou manter o sono, ou sono insatisfatório e inquieto).
D. A ansiedade, a preocupação ou os sintomas físicos causam sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social, profissional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo.
E. A perturbação não se deve aos efeitos fisiológicos de uma substância (p. ex., droga de abuso, medicamento) ou a outra condição médica (p. ex., hipertireoidismo).
F. A perturbação não é mais bem explicada por outro transtorno mental (p. ex., ansiedade ou preocupação quanto a ter ataques de pânico no transtorno de pânico, avaliação negativa no transtorno de ansiedade social [fobia social], contaminação ou outras obsessões no transtorno obsessivo-compulsivo, separação das figuras de apego no transtorno de ansiedade de separação, lembranças de eventos traumáticos no transtorno de estresse pós-traumático, ganho de peso na anorexia nervosa, queixas físicas no transtorno de sintomas somáticos, percepção de problemas na aparência no transtorno dismórfico corporal, ter uma doença séria no transtorno de ansiedade de doença ou o conteúdo de crenças delirantes na esquizofrenia ou transtorno delirante).

na região sul do Brasil, relatou uma prevalência de 14,3% de TAG nessa população. Apesar de ser uma estimativa bastante elevada, deve-se considerar que a faixa etária dos pacientes avaliados corresponde àquela em que o transtorno se mostra mais prevalente, justificando o alto número relatado. Além disso, outros estudos já apontaram que o Brasil pode possuir o maior número de indivíduos com transtornos de ansiedade em relação aos valores mundiais encontrados. Outro achado interessante desse estudo brasileiro foi que, além do sexo feminino, fatores como baixa escolaridade, baixo nível econômico, doenças crônicas, tabagismo e alcoolismo foram também associados a uma maior probabilidade de manifestação de transtornos de ansiedade.³

Não se conhece, ao certo, a etiologia do TAG, porém vários modelos sugerem que há uma

desregulação da preocupação. Ou seja, pacientes com TAG podem experimentar ativação persistente de áreas do cérebro associadas à atividade mental e ao pensamento introspectivo após estímulos indutores de preocupação.⁴ De acordo com o DSM-5, a influência genética corresponderia a cerca de 1/3 dos casos de TAG.¹ No entanto outros estudos já apontaram uma influência mais significativa, observada em até 62% dos pacientes.⁵

Outro ponto importante é que o TAG está associado a um risco aumentado de outras comorbidades, como síndromes de dor crônica, asma ou doença pulmonar obstrutiva crônica e doença inflamatória intestinal. Adicionalmente, pesquisadores estimam que cerca de 35% dos indivíduos com TAG se automedicam com álcool e drogas na tentativa de reduzir os sintomas da

ansiedade, o que pode se refletir em um risco aumentado de dependência de tais substâncias nesses pacientes.²

Oferecer opções de tratamento efetivas e individualizadas para cada paciente é essencial para que haja uma melhora significativa do transtorno e, conseqüentemente, da qualidade de vida do paciente. Esse tratamento pode incluir tanto a abordagem psicoterápica como a farmacológica. No primeiro caso, a terapia cognitivo-comportamental (TCC) é aquela que se mostrou realmente eficaz para a redução dos sintomas agudos por até dois anos após o tratamento.⁶ No caso de terapias psicofarmacológicas, as principais classes utilizadas atualmente incluem os inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ISRSs), os inibidores da recaptção da serotoninanorepinefrina (IRSNs), a pregabalina, os antidepressivos tricíclicos (TCAs), os benzodiazepínicos, os anti-histamínicos, os antipsicóticos atípicos e os antioxidantes. Dentre esses medicamentos, os ISRSs, os IRSNs e a pregabalina são recomendados como primeira linha de tratamento para o TAG em função de sua relação risco-benefício favorável e de sua ação sobre diferentes transtornos de ansiedade. As vitaminas A, C e E também podem ser recomendadas como uma opção de tratamento complementar para pacientes que sofrem de TAG.⁷

Apesar de muitas dessas opções de tratamento apresentarem resultados bastante satisfatórios, a realidade é que uma grande parte da população com TAG não recebe o diagnóstico e o tratamento adequado para sua condição. Mesmo nos casos em que há encaminhamento dos pacientes da assistência primária para especialistas em saúde mental, muitas vezes as abordagens prescritas se baseiam em intervenções específicas dos sintomas em vez de intervenções direcionadas para o tratamento do TAG.⁸

A saúde mental está diretamente associada com a saúde física e com o bem-estar geral do indi-

víduo, não devendo nunca ser negligenciada. Tendo em vista o grande impacto que as manifestações do TAG têm sobre os indivíduos que sofrem com esse transtorno e o risco significativo de evolução do quadro para outros problemas psiquiátricos, é essencial que haja um trabalho em conjunto entre o médico e o paciente, a fim de se definir um manejo adequado dessa condição. Desse modo, recomenda-se que aqueles com diagnóstico ou suspeita de TAG busquem profissionais capacitados, cujas propostas de tratamento estejam alinhadas com as principais diretrizes e que atendam às individualidades próprias de cada paciente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | PONTOS-CHAVE

1. Lydiard RB, Rickels K, Herman B, Feltner DE. Comparative efficacy of pregabalin and benzodiazepines in treating the psychic and somatic symptoms of generalized anxiety disorder. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2010;13(2):229-41.
2. Kasper S, Inglesias-Garcia C, Schweizer E, Wilson J, DuBrava S, Prieto R, et al. Pregabalin long-term treatment and assessment of discontinuation in patients with generalized anxiety disorder. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2014;17(5):685-95.
3. Cvjetkovic-Bosnjak M, Soldatovic-Stajic B, Babovic SS, Boskovic K, Jovicevic M. Pregabalin versus sertraline in generalized anxiety disorder. An open label study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015;19(11):2120-4.
4. Generoso MB, Trevizol AP, Kasper S, Cho HJ, Cordeiro Q, Shiozawa P. Pregabalin for generalized anxiety disorder: an updated systematic review and meta-analysis. *Int Clin Psychopharmacol.* 2017;32(1):49-55.
5. Rickels K, Shiovitiz TM, Ramey TS, Weaver JJ, Knapp LE, Miceli JJ. Adjunctive therapy with pregabalin in generalized anxiety disorder patients with partial response to SSRI or SNRI treatment. *Int Clin Psychopharmacol.* 2012;27(3):142-50.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | IMPORTÂNCIA DO TRATAMENTO

1. American Psychiatric Association. DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. Porto Alegre: Artmed; 2014.
2. Stein MB, Sareen J. Clinical Practice. Generalized Anxiety Disorder. *N Engl J Med.* 2015 Nov 19;373(21):2059-68

3. da Costa CO, Branco JC, Vieira IS, Souza LD de M, da Silva, RA. Prevalência de ansiedade e fatores associados em adultos. *J Bras Psiquiatr.* 2019;68(2):92-100.
4. Locke AB, Kirst N, Shultz CG. Diagnosis and management of generalized anxiety disorder and panic disorder in adults. *Am Fam Physician.* 2015 May 1;91(9):617-24.
5. Showraki M, Showraki T, Brown K. Generalized Anxiety Disorder: Revisited. *Psychiatr Q.* 2020 Sep;91(3):905-14.
6. Newman MG, Llera SJ, Erickson TM, Przeworski A, Castonguay LG. Worry and generalized anxiety disorder: a review and theoretical synthesis of evidence on nature, etiology, mechanisms, and treatment. *Annu Rev Clin Psychol.* 2013;9:275-97.
7. Gautam S, Jain A, Gautam M, Vahia VN, Gautam A. Clinical Practice Guidelines for the Management of Generalised Anxiety Disorder (GAD) and Panic Disorder (PD). *Indian J Psychiatry.* 2017 Jan;59(Suppl 1):S67-S73.
8. Wittchen HU, Kessler RC, Beesdo K, Krause P, Höfler M, Hoyer J. Generalized anxiety and depression in primary care: prevalence, recognition, and management. *J Clin Psychiatry.* 2002;63 Suppl 8:24-34.

<https://doi.org/10.24245/mim.v38iS1.7987>

Movimento e Dor no Idoso: uma abordagem eficiente

Dr. Julian Rodrigues Machado

INTRODUÇÃO

As pessoas são consideradas idosas no Brasil a partir dos 60 anos¹. Essa população vem crescendo em valores absolutos e também proporcionalmente, em percentual, no Brasil¹. Com esse crescimento, uma série de cuidados têm sido implementados, tanto em ações públicas como nas empresas privadas, com intuito de incluir e preservar tais indivíduos, considerando as numerosas mudanças na legislação em favor desse grupo². Na área da saúde, muitos protocolos aparecem para beneficiar essa população cada vez mais ativa e exposta a lesões como politraumatismo³, lesões laborais, fraturas, entre outras.

O aumento da expectativa de vida no país também contribuiu para o crescimento de doenças crônicas articulares relacionadas à idade avançada, como a osteoartrite primária. Isso é fator importante na saúde pública e previdenciária⁴, impactando a qualidade de vida e a produtividade social desses indivíduos⁵. Com isso, faz-se necessária uma abordagem eficaz no tratamento específico do idoso, buscando-se alternativas seguras e satisfatórias, haja vista a fragilidade que encontramos após uma certa idade.

Quando falamos em traumatismos e lesões articulares, estamos falando diretamente em alteração da qualidade de vida⁶, isso em qualquer faixa etária, mas em especial nos idosos. A melhora desse aspecto passa também pela melhora da dor, o que acaba por trazer de volta a função articular e a mobilidade. Dessa maneira, proporciona-se grande impacto na recuperação desses pacientes, contribuindo para a retomada de suas

Médico ortopedista do Instituto de Gestão Estratégica de Saúde do Distrito Federal (IGESDF).

Membro Titular da SBOT (Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia).

Membro Titular da SBRATE (Sociedade Brasileira de Artroscopia e Traumatologia Esportiva).

Membro titular da SBTO (Sociedade Brasileira de Trauma Ortopédico).

Membro Internacional da AAOS (American Academy for Orthopedic Surgeons).

Membro da Harvard Trauma Initiative.

Ex-presidente da SBOT-DF 2013/14.

Diretor científico da SBOT-DF 2015/17.

Recebido: 20 de Junho de 2022

Aceito: 20 de Julho de 2022

Correspondência

equipemedica@mpgrupo.com.br

Este artigo deve ser citado como:

Rodrigues Machado J. Movimento e Dor no Idoso: uma abordagem eficiente. Med Int Méx. 2022; 38 (Supl. 1): S77-S80.

atividades habituais. **Existem várias formas de implementar analgesia. Em nosso país, é comum que a classe médica pense primeiramente nos anti-inflamatórios não hormonais. Estes, porém, devem ser usados com cautela em populações idosas devido aos efeitos adversos que podem provocar⁷. Nesse cenário, os opioides se tornam uma opção, sobretudo quando otimizados com o uso de analgésicos comuns, transformando-se em uma alternativa segura e eficiente¹⁴ para a analgesia em diversas situações.**

Dor no idoso

Analgesia no idoso A dor tem sido vista como uma das principais causas de perda de qualidade de vida no idoso⁶. Os pacientes nessa faixa etária muitas vezes não relatam a dor de forma precisa e acabam não recebendo tratamento adequado, podendo inclusive não receber tratamento algum. **Esses indivíduos simplesmente deixam de lado certas atividades por acreditarem que aquela dor é algo normal.** Isso leva a uma diminuição da movimentação que, além de piorar a dor, é fator determinante para a perda da qualidade de vida, gerando um círculo vicioso. Outras complicações graves, tanto físicas quanto emocionais, podem se originar a partir de então. Uma condição comum aos estados álgicos atuais é o surgimento de depressão e isolamento. A investigação da dor, nesses casos, deve ser minuciosa, buscando melhora funcional e retorno a todas as atividades que esse indivíduo tem ou tinha o hábito de praticar^{3,7}.

Por muitas vezes se faz necessária a abordagem multidisciplinar do paciente por médicos, fisioterapeutas, psicólogos, fonoaudiólogos, enfermeiros e cuidadores. Da mesma maneira, é importante proporcionar uma analgesia multimodal, buscando conforto e segurança aos nossos pacientes. A reabilitação com métodos modernos para trabalhar o equilíbrio e melhorar a força muscular, quando associada a uma anal-

gesia segura, tem demonstrado ótimos resultados em pacientes idosos nas diversas situações às quais são expostos, como fraturas de coluna, colo do fêmur, entre outras⁸.

Analgesia no idoso

Nossos pacientes precisam e merecem a melhor analgesia. Sabendo que a analgesia multimodal é a melhor opção na atualidade, devemos proporcioná-la a eles. A técnica de analgesia multimodal tenta somar efeitos benéficos de analgésicos que atuam em diferentes locais tentando, ao mesmo tempo, diminuir os efeitos adversos⁹. **É exatamente o que buscamos: uma dosagem menor, com menos efeitos adversos e máxima analgesia.** A associação clássica de analgésicos comuns com opioides demonstra bons resultados, com baixo nível de efeitos adversos^{9,15,16}.

A codeína é um agonista seletivo do receptor opioide μ , porém com afinidade menor do que a da morfina. Esses receptores estão envolvidos na transmissão da dor entre o corpo e o sistema nervoso central (SNC). Ao se ligar aos receptores opioides, a codeína provoca uma série de eventos intracelulares, resultando na redução do AMP-cíclico intracelular, na hiperpolarização das células e dos e neurônios e, finalmente, na diminuição da liberação de neurotransmissores^{10,11}.

No SNC, a ativação desses receptores no mesencéfalo representa o mecanismo principal da analgesia induzida por opioides¹¹. A codeína possui meia-vida de 2,5 a 4 horas, que pode ser aumentada em pacientes geriátricos devido à diminuição do clearance. Cerca de 10% da dose é desmetilada para morfina no fígado, o que pode contribuir para a ação terapêutica¹².

Já o paracetamol ou acetaminofeno tem ações analgésica e antitérmica clinicamente comprovadas, promovendo efeito terapêutico pela

elevação do limiar da dor e ainda pela atividade no centro hipotalâmico que regula a temperatura. Seu efeito tem início de 15 a 30 minutos após a administração oral e perdura por 4 a 6 horas¹³.

A associação de ambos provoca uma potencialização do efeito analgésico, característica da analgesia chamada multimodal¹⁴. Essa combinação está muito bem indicada, com eficácia analgésica demonstrada em diversas condições associadas à dor, na população geral e em idosos, incluindo dor causada por osteoartrose e dor oncológica, entre outras^{15,16}. **No pós-operatório a codeína/paracetamol pode ser utilizada com segurança, já que não há relato de aumento do risco de sangramento** e também não foram observados eventos adversos graves em metanálise com mais de 2 mil pacientes^{11,17}.

A codeína + paracetamol apresenta um perfil de pouca interação medicamentosa, lembrando que, na maioria das vezes, o idoso é polimedicado, aumentando o risco de interação¹³. **Em comparação à codeína, o tramadol se associa a maiores riscos de mortalidade, eventos cardiovasculares e fraturas¹⁸,** o que pode ser particularmente preocupante na população idosa. Por sua vez, o uso de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) está relacionado a eventos adversos importantes, incluindo sangramento gastrointestinal e toxicidade renal e/ou hepática, além de potenciais efeitos adversos cardiovasculares^{19,20}. Particularmente, sabe-se que o envelhecimento aumenta o risco de eventos adversos associados aos AINEs^{19,20}.

CONCLUSÃO

Temos, no Brasil e no mundo, cada vez mais idosos que têm se mostrado ativos e, por isso, expostos a traumas e contusões¹⁻³, além de apresentarem patologias articulares comuns a essa faixa etária⁴. Conforto e qualidade de vida são aspectos que buscamos ao envelhecer⁶,

quando pensamos no conceito de “envelhecimento com qualidade”. A dor limita muito o alcance desse objetivo, seja ela aguda, no caso dos traumas, ou crônica, como na artrite primária⁷. A analgesia multimodal é um tratamento adequado para esse tipo de paciente, de acordo com a literatura médica⁸.

A associação de paracetamol e codeína pode ser considerada uma forma de analgesia multimodal⁸ e apresenta eficácia e segurança comprovadas pela literatura médica atual, além de possuir décadas de observação na prática clínica, tornando-se uma ótima opção para a analgesia em pacientes idosos sob diversas situações.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ramos RL, Veras RP, Kalache A. Envelhecimento populacional: uma realidade brasileira. *Rev Saúde Pública*. 1987;21(3):211-24.
2. Souza VMF de, Camacho ACLF, Menezes HF de, Silva MAP da, Thimóteo R da S, Silva RP. Public Policies for Elderly Health in Brazil: Integrative Review. *Res Soc Dev*. 2021;10(1):e20010110804.
3. Oliveira CP, Santos IMG, Rocca AR, Dobri GP, Nascimento GD. Epidemiological profile of elderly patients treated in the emergency room of a university hospital in Brazil. *Rev Med*. 2018 Jan/Fev;97(1):44-50.
4. Litwic A, Edwards MH, Dennison EM, Cooper C. Epidemiology and burden of osteoarthritis. *Br Med Bull*. 2013;105:185-99
5. Neogi T. The epidemiology and impact of pain in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2013 Sep;21(9):1145-53.
6. Silva JAC, Souza LEA, Ganassoli C. Quality of life in the elderly: prevalence of intervening factors. *Rev Soc Bras Clin Med*. 2017;15(3):146-9.
7. Abdulla A, Adams N, Bone M, Elliott AM, Gaffin J, Jones D, et al.; British Geriatric Society. Guidance on the management of pain in older people. *Age Ageing*. 2013 Mar;42 Suppl 1:i1-57.
8. Muthyala SK, Lohanathan A, Thampi SM, Singh K. Pain management in acute trauma. *Curr Med Issues*. 2020;18(3):222-8.
9. Kehlet H, Wilmore D. Multimodal strategies to improve surgical outcome. *Am J Surg*. 2002;6:630-41.
10. DrugBank. Codeine. [Database]. [s.l.]: DrugBank; 2022. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00318>. Acesso em: abril de 2022.

11. Basil V. Peechakara; Mohit Gupta. Codeine. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. 2021 Jun 25. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30252285/>. Acesso em: abril de 2022.
12. Tay EMY, Roberts DM. A spotlight on the role, use, and availability of codeine and the implications faced. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2018 Nov;11(11):1057-9.
13. Graham GG, Scott KF. Mechanism of action paracetamol. *Am J Ther*. 2005;1:46–55.
14. Mattia C, Coluzzi F. A look inside the association codeine-paracetamol: clinical pharmacology supports analgesic efficacy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19(3):507-16.
15. Franceschi F, Iacomini P, Marsiliani D, Cordischi C, Antonini EF, Alesi A, et al. Safety and efficacy of the combination Acetaminophen-Codeine in the treatment of pain of different origin. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013;17(16):2129-35.
16. Corsinovi L, Martinelli E, Fonte G, Astengo M, Sona A, Gatti A, et al. Efficacy of oxycodone/acetaminophen and codeine/acetaminophen vs. conventional therapy in elderly women with persistent, moderate to severe osteoarthritis-related pain. *Arch Gerontol Geriatr* 2009;49(3): 378-82.
17. Toms L, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Single dose oral paracetamol (acetaminophen) with codeine for postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jan 21;2009(1):CD001547.
18. Xie J, Strauss VY, Martinez-Laguna D, Carbonell-Abella C, Diez-Perez A, Nogues X, et al. Association of Tramadol vs Codeine Prescription Dispensation With Mortality and Other Adverse Clinical Outcomes. *JAMA* 2021;326(15): 1504-15.
19. Johnson AG, Day RO. The problems and pitfalls of NSAID therapy in the elderly (Part I). *Drugs Aging* 1991;1(2):130-43.
20. Buchanan WW. Pharmacological and Pharmacodynamic implications of NSAID therapy in elderly patients. *J Rheumatol Suppl*. 1990;20:29-32.

Insônia e risco cv: importância do sono de qualidade

Dr. André Astete da Silva

Por várias razões a medicina despertou para a necessidade de buscarmos compreender a natureza do fenômeno do sono, suas patologias e suas relações com a saúde geral. Por ser um evento fisiológico universal e, diariamente, recorrente para todas as pessoas do mundo, é sempre surpreendente perceber como ainda restam tantas perguntas do ponto de vista do conhecimento científico sobre o sono. Na concepção médica, os esforços se fazem na direção do entendimento das patologias do sono, das consequências de patologias psiquiátricas, neurológicas e clínico-sistêmicas sobre o sono, bem como da relação entre a qualidade do sono e as patologias dessas mesmas dimensões.

Entre as síndromes clínicas comprometendo o sono, a insônia propriamente dita é o problema mais prevalente. O *American Insomnia Survey*¹, uma pesquisa realizada entre 2008 e 2009 com mais de 10 mil participantes nos Estados Unidos, revelou que mais da metade dos respondentes tiveram ao menos alguma queixa quanto à qualidade do seu sono. As queixas suficientes para preencher critérios do DSM para o diagnóstico da insônia perfizeram 22,1% nessa mesma amostra, sendo que dificuldades para manter o sono e despertar precoce foram os perfis mais relatados (por 23,7 e 23,5 % dos insones, respectivamente), enquanto insônia inicial e sono não restaurador foram perfis menos frequentes (12,5 e 6,6 %). Os números são inequivocamente endêmicos e maciços.

A qualidade do sono é, na verdade, mais próxima do conceito de uma dimensão do diagnóstico da saúde, assim como também tem sido entendida a experiência da dor, que chega a ser chamada de “quinto

Graduação em Medicina pela Universidade Federal do Paraná. Especialização pelo Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Professor da disciplina e coordenador do Ambulatório de Transtornos Ansiosos e do Humor da Residência de Psiquiatria do Hospital San Julian - Piraquara – PR.

Recebido: 20 de Junho de 2022

Aceito: 20 de Julho de 2022

Correspondência

equipemedica@mpgrupo.com.br

Este artigo deve ser citado como:

Astete da Silva A. Insônia e risco cv: importância do sono de qualidade. Med Int Méx. 2022; 38 (Supl. 1): S81-S83.

sinal vital". Tanto na medicina clínica geral como, em especial, na psiquiatria, a qualidade do sono guarda uma relação bidirecional com a qualidade da saúde. Um sono inapropriado compromete a necessidade fundamental da regeneração regular, com implicações não só na disposição diurna, como também nos processos cognitivos e na estabilidade emocional. Entre as patologias psiquiátricas, um exemplo notório é a relação entre o comprometimento do sono e a depressão, uma vez que a má qualidade do sono é uma manifestação da síndrome depressiva e se mostra independentemente capaz de afetar seu prognóstico, exigindo muitas vezes tratamento específico².

Uma forte relação entre o comprometimento do sono e a saúde clínico-sistêmica é, por exemplo, encontrada na publicação de Fernandez-Mendoza e col.³. O trabalho mostra que adultos de meia-idade, portadores de fatores de risco cardiovascular, que dormem menos de 6 horas apresentam aumento do risco de morrer de doença cardíaca ou cerebrovascular, enquanto adultos de meia-idade com patologia vascular cardíaca ou cerebral que dormem associa à morbimortalidade. A relação entre a apneia obstrutiva do sono com doença cardiovascular é tão relevante que mereceu posicionamento especial da *American Heart Association*, que afirma que a prevalência é tão alta quanto 40% a 80% em pacientes com hipertensão, insuficiência cardíaca, doença arterial coronária, hipertensão pulmonar, fibrilação atrial e acidente vascular cerebral. Diante disso, recomenda screening clínico e, se necessário, laboratorial de rotina para a presença de apneia obstrutiva noturna nesses pacientes, bem como seu manejo para a melhora do prognóstico dessas patologias⁴.

São muitos, portanto, os argumentos que sustentam a necessidade do conhecimento do clínico a respeito dos melhores meios de manejar as patologias do sono mais relevantes e, assim,

promover a saúde geral e mental dos pacientes. **Com o advento dos indutores de sono não benzodiazepínicos, primeiramente com as imidazopiridinas e, mais recentemente, com as ciclopirrolonas, das quais faz parte a eszopiclona, passamos a ter opções mais seguras, potentes e confortáveis entre todos os mecanismos hipnóticos conhecidos^{5,6}.** São drogas que agem seletivamente sobre a população de receptores GABA-benzodiazepínicos portadores da subunidade molecular alfa, associando-se à capacidade de induzir o sono sem interferir de forma significativa sobre dimensões clínicas, como o tônus muscular, a memória e o limiar convulsivo. Tais fármacos estão associados a um nível superior de conforto e ausência de efeitos adversos residuais diurnos. Além da bem-sucedida história de eficácia no alívio sintomático da insônia, a eszopiclona e drogas de sua classe se mostram opções seguras para o tratamento da insônia em portadores de depressão e de todas as patologias cardiovasculares que citamos anteriormente, contribuindo também para a reversão dos efeitos prognósticos negativos da insônia nesses pacientes^{5,6}. Citando, em particular, a condição da apneia obstrutiva noturna, começamos a ter publicações sugerindo que o **uso de drogas indutoras de sono não benzodiazepínicas pode ser mais seguro do que os benzodiazepínicos de ação não seletiva** e ainda contribuir com o tratamento do fenômeno obstrutivo, potencial ainda a ser comprovado, mas que nos traz grande positiva expectativa^{5,6}.

Nossa prática diária com a prescrição de indutores de sono não benzodiazepínicos tem dado espaço progressivamente maior à eszopiclona, em função de sua meia-vida (6 horas) comparativamente mais prolongada que a do zolpidem (3,5 horas). Esta característica da eszopiclona se ajusta, clinicamente, aos objetivos de um sono sustentado por período médio de mais de até 8 horas sem despertares intermediários. Com o conhecimento do enorme benefício que

a promoção da melhora da qualidade do sono traz para a saúde mental e geral, considero que temos importantes ferramentas, como especialistas ou médicos da atenção primária, para acrescentar eficácia ao cuidado de nossos pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Walsh JK, Coulouvrat C, Hajak G, Lakoma MD, Petukhova M, Roth T, et al. Nighttime insomnia symptoms and perceived health in the America Insomnia Survey (AIS). *Sleep*. 2011 Aug 1;34(8):997-1011.
2. Franzen PL, Buysse DJ. Sleep disturbances and depression: risk relationships for subsequent depression and therapeutic implications. *Dialogues Clin Neurosci*. 2008;10(4):473-81.
3. Fernandez-Mendoza J, He F, Vgontzas AN, Liao D, Bixler EO. Interplay of Objective Sleep Duration and Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases on Cause-Specific Mortality. *J Am Heart Assoc*. 2019 Oct 15;8(20):e013043.
4. Yeghiazarians Y, Jneid H, Tietjens JR, Redline S, Brown DL, El-Sherif N, et al. Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2021 Jul 20;144(3): e56-e67.
5. Carberry JC, Grunstein RR, Eckert DJ. The effects of zolpidem in obstructive sleep apnea - An open-label pilot study. *J Sleep Res*. 2019 Dec;28(6):e12853.
6. Roach JM, Scharf M, Amato DA. A pilot study evaluating acute use of eszopiclone in patients with mild to moderate obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med*. 2007 Aug;8(5):464-70.

Manejo do limiar da dor no paciente depressivo-ansioso

Dra. Sonia Maria Motta Palma¹, Vinicius Fernandes de Freitas²

INTRODUÇÃO

O transtorno depressivo maior (TDM), popularmente chamado de “depressão”, é uma condição debilitante e extremamente prevalente entre os transtornos mentais, especialmente no Brasil. **Estima-se que 350 milhões de pessoas no mundo sofram de depressão. No Brasil, dados epidemiológicos sugerem que, ao longo da vida, sua prevalência seja de 15,5%, colocando o país no segundo lugar com maior número de deprimidos nas Américas – atrás apenas dos Estados Unidos^{1,2}.**

De maneira semelhante, **a dor é uma condição prevalente que afeta cerca de 1,5 bilhão de pessoas em todo o mundo. Estudos indicam uma prevalência de 24 a 37% de qualquer sintoma doloroso ao longo da vida;** além de ser a maior causa de procura por serviços médicos de maneira geral³. A experiência da dor é individual e formada a partir da interação de múltiplos fatores: psicológicos, emocionais, sociais e comportamentais².

Em se tratando da interseção entre depressão e dor, precisamos dar um enfoque especial à dor crônica. Segundo a Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP), dor crônica caracteriza-se por “dor persistente ou intermitente por pelo menos três meses”. Frequentemente as duas condições ocorrem concomitantemente, exacerbam-se e podem ter sintomas sobrepostos. **Com isso, o tratamento do TDM comórbido com dor pode ser um desafio, afinal, esses indivíduos apresentam um maior impacto funcional, levando ao aumento da resistência ao tratamento e, conseqüentemente, à redução das opções terapêuticas².**

¹ Psiquiatra da Infância e Adolescência. Doutora em Ciências pelo Departamento de Psicobiologia/UNIFESP.

Professora de Psiquiatria - Universidade de Santo Amaro.

Docente da Pós Graduação em Educação e Saúde na Infância e Adolescência. UNIFESP.

² Médico formado pela Universidade Federal da Bahia (UFBA).

-Residente em Psiquiatria pela Universidade Santo Amaro (UNISA).

Recebido: 20 de Junho de 2022

Aceito: 20 de Julho de 2022

Correspondência

equipemedica@mggrupo.com.br

Este artigo deve ser citado como:

Motta Palma SM, Fernandes de Freitas V. Manejo do limiar da dor no paciente depressivo-ansioso. Med Int Méx. 2022; 38 (Supl. 1): S84-S87.

Há evidências cada vez mais robustas da sincronidade biológica entre depressão/ansiedade e dor. Embora os mecanismos biológicos específicos ainda não tenham sido desvendados, estudos têm mostrado uma sobreposição considerável entre a dor e a neurobiologia da depressão a partir do aumento de citocinas inflamatórias, da produção de fatores hormonais de estresse e do estímulo de vias neuropáticas. Um exemplo disso está na evidência de que lesões nas vias sensoriais compartilham as mesmas regiões cerebrais envolvidas no controle do humor^{2,4}. **Além disso, estudos de imagem funcional têm mostrado uma relação bidirecional entre depressão e dor, em que depressão seria um fator de risco para dor, e vice-versa⁵.**

DEPRESSÃO E ANSIEDADE

Episódios de depressão maior podem ocorrer dentro do espectro da depressão unipolar (em que não há episódios de mania/ hipomania na história), ou depressão bipolar (em que há evidências retrospectivas de episódios maníacos/ hipomaníacos na história do paciente). Segundo o DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013) um episódio depressivo maior caracteriza-se por uma constelação de ao menos cinco sinais ou sintomas presentes na maior parte do tempo, por ao menos 2 semanas, que causem sofrimento ou prejuízo⁶. **Esses pacientes podem apresentar sensação de vazio, perda de prazer nas atividades anteriormente prazerosas, alterações no sono, no apetite ou na psicomotricidade; podem notar lentificação do pensamento, sintomas físicos como fadiga ou dor; pensamentos de culpa, morte, ou até suicídio⁶. Em relação ao sexo, mulheres são acometidas cerca de duas vezes mais que homens - especula-se que isso se deva a diferenças biológicas, psicológicas e sociais⁷.**

O TDM destaca-se como a maior causa de suicídio, sendo também responsável pela redução

na expectativa de vida de forma global devido ao aumento na vulnerabilidade para condições médicas cardiovasculares, autoimunes, diabetes e câncer. **Sua morbimortalidade é responsável por colocar o TDM como a maior causa de incapacidade no mundo⁸.**

Segundo o DSM-5, ansiedade é definida como uma antecipação causada por uma ameaça futura real ou imaginada⁶. Em termos evolutivos, a ansiedade foi uma emoção fundamental para o desenvolvimento e a sobrevivência da espécie humana a partir da proteção contra ameaças e do aprendizado comportamental⁹. De forma geral, o diagnóstico do transtorno de ansiedade generalizada (TAG) é baseado em uma queixa de ansiedade persistente, excessiva e generalizada, associado a uma combinação de diversas queixas psicológicas e somáticas: palpitações, sudorese, boca seca, tremores, inquietação, irritabilidade, fadiga, dificuldade de concentração, tensão muscular etc¹⁰.

DEPRESSÃO/ANSIEDADE E DOR

Entender a relação entre depressão/ansiedade e dor torna-se cada vez mais importante uma vez que o diagnóstico psiquiátrico é dinâmico e longitudinal. Dessa forma, no contexto ambulatorial, a queixa principal de um paciente pode ser uma dor de origem não esclarecida³. Além disso, **estudos mostram que pacientes deprimidos que apresentam sintomas dolorosos possuem um risco aumentado de serem erroneamente diagnosticados com outras condições psiquiátricas ou clínicas^{11,12}.**

Segundo metanálise realizada por Bair e col. em 2003, **a prevalência média de dor em pacientes com depressão é de 65%³.** Além disso, uma coorte longitudinal mostrou que sintomas depressivos podem ser um fator preditor de risco para dor musculoesquelética de uma forma geral^{3,13}. **O oposto também é verdadeiro: pacientes**

com múltiplos sintomas dolorosos possuem um risco três a cinco vezes maior de apresentarem um episódio depressivo. Essa mesma metanálise mostrou uma prevalência média de TDM em 52% dos pacientes com dor crônica³.

Dois pontos que merecem especial atenção são o diagnóstico e o tratamento desses pacientes. Mais de 50% dos indivíduos com depressão queixam-se apenas de sintomas somáticos e, dentre esses, 60% demonstram queixas relacionadas à dor. **A maioria dos médicos e os próprios pacientes tendem a buscar uma explicação de origem orgânica para sintomas físicos como insônia, fadiga, e em especial, dor. Com isso, cerca de 60% dos casos de depressão não são reconhecidos³.**

Neurotransmissores, como glutamato, substância P, serotonina, noradrenalina, dopamina, BDNF e ácido gama-aminobutírico (GABA), estão envolvidos na modulação da dor. Além disso, a liberação de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1, IL-6, TNF-alfa, é encontrada mutuamente em processos dolorosos e depressivos. Do ponto de vista laboratorial, ainda, observa-se, em ambos os casos, uma elevação de proteína-C-reativa¹⁴.

A gravidade da dor no início do quadro depressivo está associada a piores desfechos em relação ao quadro de humor, com maior limitação funcional, pior percepção de saúde individual, uso mais frequente de opioides e visitas a médicos especialistas em dor. O objetivo no tratamento do TDM é a completa resolução dos sintomas. Dessa forma, uma vertente do tratamento deve estar direcionada aos controles da dor e dos sintomas somáticos. O cenário observado, entretanto, não é tão motivador: cerca de 70% dos pacientes apresentam resposta parcial após tratamento antidepressivo, sem apresentar completa resolução dos sintomas somáticos^{3,15,16}.

Estudos anteriores mostraram o benefício de antidepressivos no controle sintomático de síndromes dolorosas como fibromialgia, enxaqueca, ou neuropatia diabética^{17,18}. Entretanto, apesar de relatos anedóticos, estudos avaliando o impacto de antidepressivos no controle da dor como sintoma do TDM são escassos e com resultados pouco replicáveis³.

PREGABALINA E O LIMIAR DA DOR

A pregabalina é um análogo alquilado do ácido gama-aminobutírico (GABA) que age a partir da ligação de alta afinidade com canais de cálcio voltagem-dependente nos neurônios pré-sinápticos, reduzindo a liberação de neurotransmissores excitatórios como glutamato e substância P. Por conta da ação inibitória GABA, a pregabalina oferece uma diminuição no estímulo pós-sináptico neuronal responsável pelos efeitos ansiolíticos, anticonvulsivantes e analgésicos¹⁹.

Sua formulação é licenciada para o tratamento de dores neuropáticas periférica e central. A aprovação europeia para comercialização foi concedida em 2004 e a norte-americana, em 2005. **A dosagem recomendada é de até 600 mg por dia, dividida em duas ou três doses. O tratamento costuma ser iniciado entre 50 e 150 mg por dia, aumentando após 3 a 7 dias de acordo com a resposta e a necessidade do paciente²⁰.**

Ainda em pacientes com fibromialgia e depressão comórbida, Bidari e col., de 2019, em estudo clínico randomizado, encontrou uma resposta semelhante entre pregabalina e antidepressivo inibidor da receptação de serotonina e noradrenalina (duloxetine) na melhora dos sintomas de humor e qualidade de vida; enquanto ofereceu uma melhora no sono, com menos efeitos colaterais reportados²¹. Silverman e col., de 2018 também encontraram resultados semelhantes em pacientes com fibromialgia e depressão

comórbida. Nesse estudo foram observados 193 pacientes, sendo administrados pregabalina 300 a 450 mg/dia. Em ambos os grupos houve melhora de sintomas de dor, insônia e depressão em comparação ao placebo – inclusive em pacientes que já haviam feito uso de antidepressivos previamente²².

Em tratando-se de ansiedade generalizada, a pregabalina oferece resultados ainda mais robustos, apresentando boa resposta terapêutica tanto em monoterapia como em adjuvância. Em termos gerais, sua resposta terapêutica balanceada com segurança e tolerabilidade a curto, médio e longo prazo, faz com que a molécula apresente solidez quando comparado a placebo, e até mesmo a antidepressivos ou benzodiazepínicos²³.

Considerando isso, concluímos que a pregabalina é uma molécula segura e que emerge como uma boa opção terapêutica para casos em que sintomas ansiosos, depressivos e dolorosos são observados tanto de forma isolada, como comórbidos na clínica psiquiátrica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ministério da Saúde (BR); Gabinete do Ministro: Depressão. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/d/depressao>. Acesso em: janeiro de 2022.
2. Ishak WW, Wen RY, Naghdechi L, Vanle B, Dang J, Knosp M, et al. Pain and Depression: A Systematic Review. *Harv Rev Psychiatry*. 2018 Nov/Dec;26(6):352-63.
3. Bair MJ, Robinson RL, Katon W, Kroenke K. Depression and pain comorbidity: a literature review. *Arch Intern Med*. 2003 Nov 10;163(20):2433-45.
4. Meerwijk EL, Ford JM, Weiss SJ. Brain regions associated with psychological pain: implications for a neural network and its relationship to physical pain. *Brain Imaging Behav*. 2013;7:1-14.
5. Hooten WM. Chronic pain and mental health disorders: shared neural mechanisms, epidemiology, and treatment. *Mayo Clin Proc*. 2016;91:955-70.
6. American Psychiatric Association. Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais: DSM-5 – 5ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2014.
7. Malhi GS, Mann JJ. Depression. *Lancet*. 2018 Nov 24;392(10161):2299-312.
8. Beurel E, Toups M, Nemeroff CB. The Bidirectional Relationship of Depression and Inflammation: Double Trouble. *Neuron*. 2020;107(2):234-56.
9. Crocq MA. A history of anxiety: from Hippocrates to DSM. *Dialogues Clin Neurosci*. 2015;17(3):319-25.
10. Tyrer P, Baldwin D. Generalised anxiety disorder. *Lancet*. 2006 Dec 16;368(9553):2156-66.
11. Bridges KW, Goldberg DP. Somatic presentation of DSM III psychiatric disorders in primary care. *J Psychosom Res*. 1985;29:563-9.
12. Kirmayer LJ, Robbins JM, Dworkind M, Yaffe MJ. Somatization and the recognition of depression and anxiety in primary care. *Am J Psychiatry*. 1993;150:734-41.
13. Leino P, Magni G. Depressive and distress symptoms as predictors of low back pain, neck-shoulder pain, and other musculoskeletal morbidity: a 10-year follow-up of metal industry employees. *Pain*. 1993;53:89-94.
14. Gambassi G. Pain and Depression: The Egg and the Chicken Story Revisited. *Arch. Gerontol. Geriatr*. 2009;Suppl 1:103-12.
15. O'Reardon JR. Treatment-resistant depression: progress and limitations. *Psychiatr Ann*. 1998;28:633-40.
16. Nierenberg AA, Wright EC. Evolution of remission as the new standard in the treatment of depression. *J Clin Psychiatry*. 1999;60(suppl 22):7-11.
17. O'Malley PG, Balden E, Tomkings G, Santoro J, Kroenke K, Jackson L. Treatment of fibromyalgia with antidepressants: a meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2000;15:659-66.
18. Tomkings G, Jackson JL, O'Malley PG, Balden E, Santoro J. Treatment of chronic headache with antidepressants: a meta-analysis. *Am J Med*. 2001;111:54-63.
19. Generoso MB, Trevizol AP, Kasper S, Cho HJ, Cordeiro Q, Shiozawa P. Pregabalin for generalized anxiety disorder: an updated systematic review and meta-analysis. *Int Clin Psychopharmacol*. 2017 Jan;32(1):49-55.
20. Derry S, Bell RF, Straube S, Wiffen PJ, Aldington D, Moore RA. Pregabalin for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Jan 23;1(1):CD007076.
21. Bidari A, Moazen-Zadeh E, Ghavidel-Parsa B, Rahmani S, Hosseini S, Hassankhani A. Comparing duloxetine and pregabalin for treatment of pain and depression in women with fibromyalgia: an open-label randomized clinical trial. *Daru*. 2019;27(1):149-158.
22. Silverman SL, Backonja M, Pauer L, Landen J, Bhadra Brown P, Scavone JM, Vissing R, Clair A. Effect of Baseline Characteristics on the Pain Response to Pregabalin in Fibromyalgia Patients with Comorbid Depression. *Pain Med*. 2018 Mar 1;19(3):419-428.
23. Bandelow B, Wedekind D, Leon T. Pregabalin for the treatment of generalized anxiety disorder: a novel pharmacologic intervention. *Expert Rev Neurother*. 2007 Jul;7(7):769-81.

A quetiapina é eficaz no tratamento da agitação associada à demência em pacientes institucionalizados

Dr. Pedro Daniel Katz

"Fonte: Zhong KX, Tariot PN, Mintzer J, Minkwitz MC, Devine NA. Quetiapine to Treat Agitation in Dementia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Curr Alzheimer Res.* 2007;4(1):81-93.

Comentário do especialista

Quetiapine to Treat Agitation in Dementia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study

Quetiapina no tratamento da agitação na demência: um estudo randomizado, duplo-cego e controlado com placebo

INTRODUÇÃO

Os autores introduzem o artigo comentando que os distúrbios de comportamento, como a agitação, são comuns nos pacientes com demência¹, com impacto importante sobre a qualidade de vida de tais indivíduos e de seus cuidadores, além de estarem associados à aceleração do declínio cognitivo².

Há um uso crescente de antipsicóticos atípicos para tratar a agitação nesses pacientes, mas existem preocupações sobre os possíveis efeitos sedativos e os maiores riscos de queda e de eventos adversos cerebrovasculares relacionados a tais fármacos³⁻⁶.

A quetiapina é um antipsicótico atípico mais novo que se mostrou eficaz no controle de sintomas psicóticos em pacientes com demência^{7,8}.

Especialista em Psiquiatria pela Associação Médica Brasileira, Associação Brasileira de Psiquiatria Conselho Federal de Medicina. Chefe de equipe de Psiquiatria e Interconsultas da BP – Beneficência Portuguesa de São Paulo. Médico Psiquiatra Efetivo do Hospital Samaritano – São Paulo e da Secretaria de Estado da Saúde – São Paulo. Especialização em Administração Hospitalar pela UNAERP e em Consultoria de Qualidade pela GERARH.

Recebido: 20 de Junho de 2022

Aceito: 20 de Julho de 2022

Correspondência
equipemedica@mpgrupo.com.br

Este artigo deve ser citado como:
Daniel Katz P. A quetiapina é eficaz no tratamento da agitação associada à demência em pacientes institucionalizados. *Med Int Méx.* 2022; 38 (Supl. 1): S89-S91.

Dessa forma, os autores desenvolveram o presente estudo com o objetivo de avaliar a eficácia da quetiapina 100 mg/dia ou 200 mg/dia, em comparação ao placebo, no tratamento da agitação em pacientes com demência⁹.

Métodos

Foram incluídos pacientes institucionalizados de 53 centros dos EUA com o diagnóstico de doença de Alzheimer (DA) ou demência vascular, idades ≥ 55 anos, sintomas clínicos de agitação e necessidade de tratamento com fármaco antipsicótico conforme avaliação do investigador. Ainda, os pacientes deveriam apresentar pontuação > 14 na PANSS-EC e escore > 4 em um de cinco itens da PANSS-EC (hostilidade, tensão, falta de cooperação, excitação, controle de impulsos ruim)⁹.

O estudo foi randomizado, duplo-cego e controlado com placebo, com 10 semanas de duração. Os pacientes foram randomizados para receber quetiapina 100 mg/dia, quetiapina 200 mg/dia ou placebo. A quetiapina foi iniciada com 25 mg/dia e aumentada diariamente em 25 mg, atingindo a dose de 100 mg/dia no dia 4 ou de 200 mg/dia no dia 8⁹.

O desfecho primário foi a alteração no “componente de excitação” da Escala da Síndrome Positiva e Negativa (PANSS-EC) entre o basal e a semana 10. Os objetivos secundários incluíram outras escalas de eficácia, tolerabilidade e segurança. Os pacientes foram avaliados nas semanas 1, 2, 4, 6, 8 e 10⁹.

A segurança e a tolerabilidade foram avaliadas pela incidência de eventos adversos (EAs) emergentes com o tratamento, pela escala Simpson Angus (SAS) para avaliação de sintomas extrapiramidais, pela escala de movimentos involuntários anormais (AIMS) e pelo minixame

do estado mental (MEEM). As quedas foram avaliadas pela Escala Modificada de Quedas de Hendrich⁹.

Resultados

Foram incluídos 333 pacientes: 117 no grupo quetiapina 200 mg/dia, 124 no grupo quetiapina 100 mg/dia e 92 no grupo placebo. Os três grupos tiveram proporções semelhantes de pacientes que completaram o estudo. Ainda, todos os grupos apresentaram características demográficas semelhantes, com idade média de 83 anos. A doença de Alzheimer estava presente em 79% dos pacientes⁹.

As porcentagens de indivíduos que receberam benzodiazepínicos foram de 24% no grupo quetiapina 200 mg/dia, 25% no grupo quetiapina 100 mg/dia e de 42% no grupo placebo⁹.

Houve uma maior redução da pontuação PANSS-EC no grupo quetiapina 200 mg/dia em comparação ao grupo placebo ($p = 0,014$). Não houve diferenças na redução da pontuação PANSS-EC entre os grupos quetiapina 100 mg/dia e placebo⁹.

Os pacientes que receberam quetiapina 200 mg/dia apresentaram melhora significativamente superior na pontuação CGI-C em comparação aos do grupo placebo ($p = 0,002$). Não houve diferenças entre os grupos quetiapina 100 mg/dia e placebo no final do estudo, embora a quetiapina 100 mg/dia tenha sido melhor nas avaliações iniciais⁹.

Uma proporção significativamente maior de pacientes do grupo quetiapina 200 mg/dia apresentou melhora “moderada” ou “importante” em comparação ao grupo placebo (52% vs. 30%; $p < 0,001$). Não houve diferenças entre os grupos quetiapina 100 mg/dia e placebo⁹.

Os resultados foram semelhantes quando analisados apenas os pacientes com diagnóstico de doença de Alzheimer⁹.

As taxas gerais de EAs foram semelhantes nos três grupos, assim como os índices de abandono do estudo devido a EAs. As taxas de EAs graves foram de 6,8% com quetiapina 200 mg/dia, 11,3% com quetiapina 100 mg/dia e 9,8% com placebo⁹.

Sonolência, sedação, constipação, vômitos e alteração da marcha foram mais frequentes nos grupos quetiapina, enquanto rash cutâneo, perda de peso, dor lombar, dor torácica, dispepsia e pneumonia foram mais comuns no grupo placebo⁹.

As taxas de lesões visíveis causadas por quedas foram de 26,4% no grupo quetiapina 200 mg/dia, 40% no grupo 100 mg/dia e de 37,5% no grupo placebo. As incidências de EAs cerebrovasculares foram semelhante nos três grupos (0,9%, 0,8% e 1,1% nos grupos quetiapina 200 mg/dia, 100 mg/dia e placebo, respectivamente)⁹.

Também não houve diferenças entre os três grupos nas pontuações MEEM, AIMS ou SAS, mostrando que a quetiapina não se associou à piora cognitiva ou a sintomas extrapiramidais. Além disso, não houve diferenças entre os grupos nas medidas de glicemia, peso e índice de massa corporal ou intervalo QTc no eletrocardiograma. Não houve diferenças estatisticamente significativas na incidência de óbito entre os três grupos⁹.

CONCLUSÃO

Os autores concluíram que a quetiapina 200 mg/dia é eficaz no tratamento da agitação associada à demência em pacientes institucionalizados. Os participantes toleraram a titulação rápida da quetiapina até a dose-alvo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brodaty H, Draper B, Saab D, Low LF, Richards V, Paton H, et al. Psychosis, depression and behavioural disturbances in Sydney nursing home residents: prevalence and predictors. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2001;16(5):504-12.
2. Profenno LA, Tariot PN. Pharmacologic management of agitation in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2004;17(1-2):65-77.
3. Tariot PN, Profenno LA, Ismail MS. Efficacy of atypical antipsychotics in elderly patients with dementia. *J Clin Psychiatry*. 2004;65 (Suppl 11): 11-15.
4. Katz IR, Rupnow M, Kozma C, Schneider L. Risperidone and falls in ambulatory nursing home residents with dementia and psychosis or agitation: secondary analysis of a double-blind, placebocontrolled trial. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2004;12(5):499-508.
5. Gill SS, Rochon PA, Herrmann N, Lee PE, Sykora K, Gunray N, et al. Atypical antipsychotic drugs and risk of ischaemic stroke: population based retrospective cohort study. *BMJ*. 2005;330(7489):445.
6. Food and Drug Administration (FDA). Public health advisory: deaths with antipsychotics in elderly patients with behavioral disturbances. [Internet]. Silver Spring (MD): Food and Drug Administration; 2013. Disponível em: <http://psychrights.org/drugs/FDAantipsychotics4elderlywarning.htm>. Acesso em: junho de 2021.
7. Tariot PN, Salzman C, Yeung PP, Pultz J, Rak IW. Long-term use of quetiapine in elderly patients with psychotic disorders. *Clin Ther*. 2000;22(9):1068-84.
8. Tariot PN, Schneider L, Katz IR, Mintzer JE, Street JS. Quetiapine in nursing home residents with Alzheimer's dementia and psychosis. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005).
9. Zhong KX, Tariot PN, Mintzer J, Minkwitz MC, Devine NA. Quetiapine to Treat Agitation in Dementia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Current Alzheimer Research*. 2007;4(1):81-93.

Guia breve de diagnóstico e tratamento: Ansiedade e depressão em atenção primária

Introdução aos Transtornos Psiquiátricos

Os transtornos psiquiátricos, embora não sejam uma das principais causas de morte, representam um grupo de doenças altamente prevalentes, que afetam entre 20 e 30% da população.¹ Além disso, é um dos grupos de doenças que mais incapacitam e deterioram a qualidade de vida das pessoas devido ao seu caráter crônico e recorrente, ao mesmo tempo que geram elevados custos com a saúde.² Alguns dos dados que sabemos sobre o assunto são os seguintes:

Impacto na deficiência e na qualidade de vida

De acordo com a Organização Mundial da Saúde,³ das dez principais causas de incapacidade no mundo, metade são transtornos mentais. A depressão é a primeira dessas causas e representa 10,7% de todos os anos de incapacidade gerados por todas as condições (**Tabela 1**). Além disso, a qualidade de vida, apesar da complexidade desse construto e da dificuldade de quantificação em pacientes psiquiátricos, encontra-se bastante alterada nesse grupo de doenças.⁴

Na América Latina e no Caribe, os problemas de saúde mental, incluindo o uso de substâncias psicoativas, representam mais de um terço da incapacidade total na região. Além dos transtornos depressivos

ISSN: 0186-4866

Recebido: 20 de Junho de 2022

Aceito: 20 de Julho de 2022

Correspondência

equipemedica@mpgrupo.com.br

Este artigo deve ser citado como:

Guia breve de diagnóstico e tratamento: Ansiedade e depressão em atenção primária. Med Int Méx. 2022; 38 (Supl. 1): S91-S102.

que lideram a lista, os transtornos de ansiedade surgem como segunda maior causa de incapacidade na região. Apesar disso, o investimento destinado à saúde mental é baixo nos países e, principalmente em países de baixa renda, grande parte desse investimento se destina a hospitais psiquiátricos.⁵

Impacto econômico

Gastos com transtornos mentais são aproximadamente 3% dos gastos de saúde dos países globalmente.⁵ No Brasil, apenas 2% dos gastos totais de saúde são direcionados ao tratamento dos transtornos mentais.⁵ Como exemplo, um estudo realizado pela Sociedade Espanhola de Psiquiatria quantificou o custo total anual dos transtornos mentais e doenças neurológicas na Espanha em 84 bilhões de euros,⁶ com a distribuição apresentada na **Tabela 2**. De acordo com a estimativa efetuada, o custo mais elevado é para o grupo dos transtornos mentais (46 bilhões de euros) face às enfermidades neurológicas (38 bilhões de euros).

Tabela 2. Distribuição do custo total dos transtornos mentais na Espanha

Custos directos de saúde	41%
Custos directos (não médicos)	12%
Custos indirectos	47%

Fonte: Adaptado de Parés-Badell et al., 2014.⁶

(1) custos diretos de assistência médica, incluindo assistência hospitalar, assistência ambulatorial, medicamentos, procedimentos médicos e custos de dispositivos; (2) custos diretos não médicos compreendem cuidados informais, custos de adaptação e custos de transporte; e (3) os custos indiretos restringiram-se às ausências permanentes ou temporárias do trabalho e à aposentadoria antecipada. Custos indiretos devido à mortalidade prematura, custos intangíveis e custos do crime foram excluídos devido à falta de dados ou métodos valiosos.

Todos os modelos ocidentais de saúde mental foram baseados na chamada “psiquiatria comunitária” que consiste - com importantes variações nas concepções teóricas e estratégias de desenvolvimento - na mudança dos cuidados do hospital psiquiátrico para a comunidade. No entanto esse processo tem apresentado déficits e limitações importantes em todos os países em

Tabela 1. Principais doenças que causam incapacidade no mundo

Causas de incapacidade	Anos de incapacidade (em milhões)	% sobre o total
<i>Transtorno depressivo maior</i>	50.8	10.7
Anemia ferropriva	22.0	4.7
Quedas	22.0	4.6
<i>Abuso de álcool</i>	15.8	3.3
DPOC	14.7	3.1
Transtorno bipolar	14.1	3.0
Anomalias Congênitas	13.5	2.9
Osteoartrite	13.3	2.8
<i>Esquizofrenia</i>	12.1	2.6
<i>Transtorno obsessivo-compulsivo</i>	10.2	2.2

Fonte: Adaptado de WHO, 1996.³

* Em itálico, causas de incapacidade de origem psiquiátrica.
DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica.

que foi desenvolvido,⁷ sendo que esta discussão foge aos objetivos do presente texto. Um dos elementos-chave da psiquiatria comunitária é a transferência do tratamento para transtornos mentais leves (transtornos de ansiedade, transtornos depressivos e transtornos de adaptação) dos serviços de saúde mental para a atenção primária (AP). O motivo é evidente: a partir do trabalho de Goldberg e Huxley^{8,9} sabe-se que a prevalência de transtornos psiquiátricos leves na comunidade é tão alta que nenhum país no mundo, por mais desenvolvido que seja, terá recursos financeiros suficientes para que esses pacientes sejam atendidos por especialistas em psicologia e psiquiatria, sendo necessário utilizar níveis e filtros para o atendimento na AP (**Figura 1**).



Figura 1. Filtros para atendimento de transtornos mentais na saúde.

Para exemplificar, sabe-se que entre um quarto e um terço dos pacientes que vão ao médico de família apresentam algum transtorno psiquiátrico, porém 70-90% apresentam transtornos leves (como transtornos depressivos, de ansiedade e de adaptação), embora produzam um grande sofrimento para os pacientes e enormes custos para o sistema de saúde.^{10,11} Destes, os generalistas identificam, em alguns casos, apenas 10% dos transtornos mentais.¹¹ Aliado a isso, temos sempre um percentual de pacientes que relutaria ser atendido em serviços de saúde mental por preconceitos, acessibilidade ou outras circunstâncias.¹¹

Portanto, por mais que se ampliem os serviços especializados em saúde mental, até mesmo dobrando ou triplicando, muitos pacientes ainda recorrerão à atenção primária para atendimento. Fica a pergunta: quantos podem ser atendidos na atenção primária?

Conseqüentemente, é necessário que boa parte desses transtornos psiquiátricos leves sejam atendidos em AP por médicos de família, generalistas e até por enfermeiros treinados em técnicas psicológicas simples. Portanto, o tratamento adequado de pacientes com ansiedade e depressão em AP é um fator fundamental nos serviços de saúde.¹¹ Este artigo tem como objetivo ajudar os médicos a gerenciar melhor algumas dessas condições.

Transtorno de Ansiedade Generalizada

A ansiedade é um elemento central na psicopatologia do transtorno de ansiedade generalizada (TAG), porém ela também está presente na maioria dos transtornos psicológicos e psicossomáticos; mais de 15% da população irá apresentar um transtorno de ansiedade durante a vida. Todavia, a ansiedade nem sempre pode ser considerada como algo patológico, uma vez que todos nós a experimentamos como uma capacidade de

reagir a um estímulo potencialmente ameaçador. Portanto, nessas ocasiões será uma resposta adaptativa do organismo, que permite fugir ou lutar, escolhendo a resposta mais válida para aquele momento. Ela se tornará mal adaptativa quando antecipar um perigo irreal. A ansiedade patológica é uma manifestação mais frequente, intensa e persistente do que a ansiedade normal. Essa distinção entre ansiedade normal e patológica é diagnosticada pelo grau em que essa resposta ocorre e quão válida ela é em face do estímulo atual.^{12,13}

Embora a ansiedade seja definida, em termos subjetivos, como uma reação emocional que consiste em sentimentos de tensão, apreensão, nervosismo e preocupação, a própria definição abrange não apenas sinais subjetivos, mas também respostas observáveis e objetivas. A ansiedade ativa um sistema de respostas triplas, que podem ou não variar entre si:^{12,13}

- **Resposta cognitiva:** Experiência interna emocional desagradável, semelhante ao medo, que está relacionada à ativação fisiológica. Está associada à percepção do estímulo, avaliação subjetiva e estados ligados a ele (medo, alarme, inquietação, preocupação, pensamentos intrusivos, etc.).
- **Resposta fisiológica:** Mudanças intensas no corpo que produzem um aumento na atividade do sistema nervoso autônomo: midríase, sudorese, taquicardia, taquipneia etc. Alguns podem ser controlados (respiração) e outros não (vômitos ou tremores).
- **Resposta comportamental:** Componentes observáveis, como expressão facial, movimentos, posturas corporais, respostas de fuga ou evitação. Os transtornos de ansiedade abrangem uma série de transtornos,

incluindo ansiedade generalizada. Para o seu diagnóstico, geralmente é utilizado o manual de diagnóstico DSM-5, como veremos a seguir:

Transtorno de ansiedade generalizada¹⁴

- Ansiedade e preocupação excessivas durante a maior parte do dia, por pelo menos seis meses, na maioria das atividades.
- Dificuldade em controlar a preocupação.
- Ansiedade e preocupação estão associadas a três ou mais dos seguintes sintomas, presentes na maioria dos dias ao longo de seis meses:
 - Inquietação, excitação ou nervosismo;
 - Cansar-se facilmente;
 - Dificuldade de concentração ou branco mental;
 - Irritabilidade;
 - Tensão muscular;
 - Problemas de sono.

Nota: para crianças, apenas um sintoma é necessário.

- Ansiedade, preocupação ou sintomas físicos que causam sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo na área social, ocupacional ou outra área funcional importante.
- O desconforto não é atribuído aos efeitos psicológicos de substâncias (por exemplo, drogas ou fármacos).

- O transtorno não é mais bem explicado pela presença de outros transtornos mentais.

Indivíduos que apresentam transtorno de ansiedade generalizada (TAG) frequentemente procuram inicialmente a atenção primária ou seu médico generalista, que irão fazer o diagnóstico. Não é fácil, uma vez que existe grande comorbidade entre ansiedade e transtornos depressivos. Além disso, ela compartilha sintomas com transtornos somatoformes, psicossomáticos, disfunções sexuais, distúrbios do sono, vícios etc. Em suma, está presente em quase todos os transtornos psicopatológicos, portanto, um diagnóstico múltiplo será comum.¹⁴

O tratamento de primeira escolha será a psicoterapia associada à farmacoterapia. Na psicoterapia, recomenda-se a terapia cognitivo-comportamental, na qual a pessoa é ensinada a controlar seus pensamentos, a se comportar e reagir de forma diferente nas situações que geram essa ansiedade; técnicas de relaxamento serão utilizadas para isso. Além disso, será prescrito tratamento farmacológico, que geralmente consiste em ansiolíticos e/ou antidepressivos serotoninérgicos ou duais com perfil sedativo.¹⁴

Os fármacos de primeira linha para o tratamento farmacológico do TAG são:¹⁵

- **Buspirona**
- ISRS: escitalopram, fluoxetina, paroxetina, sertralina, fluvoxamina
- IRSN: duloxetina, venlafaxina

São fármacos de segunda linha os antidepressivos tricíclicos, a pregabalina e a quetiapina.¹⁵

Os benzodiazepínicos (BZD) são fármacos ansiolíticos eficazes na redução da ansiedade,

porém eles estão associados com tolerância, sedação e potencial abuso/dependência. Quando utilizados em associação aos fármacos de primeira linha, eles podem acelerar a melhora dos sintomas ansiosos, porém eles não se associam a melhora em longo prazo. Desta forma, os BZDs são atualmente recomendados apenas para uso em curto prazo, durante as crises ansiosas.¹⁴

Transtorno de Ansiedade Social

A fobia social ou transtorno de ansiedade social é um transtorno psiquiátrico do espectro dos transtornos de ansiedade, caracterizado por medo intenso em situações sociais que causa considerável sofrimento e prejuízo à capacidade de funcionamento em diferentes áreas da vida diária. As situações que causam ansiedade com mais frequência são:¹

- Falar em público (99%);
- Conversas/reuniões informais (88%);
- Ir a festas (76%);
- Manter uma conversação (64%);
- Iniciar uma conversação (60%);
- Comer/beber em público (39%);
- Escrever em público (31%);
- Usar um banheiro público (8%).

A ansiedade social geralmente se desenvolve na juventude, após a adolescência e pode se prolongar por toda a vida. Sua prevalência é muito mais comum do que se pensa popularmente. Aceitá-la de maneira aberta e pública é a melhor forma de começar a superá-la, a fim de tentar se

sentir mais bem compreendido e, dessa forma, diminuir a angústia.^{16,17}

O transtorno de ansiedade social pode se associar a consequências negativas nos aspectos social, profissional e emocional. Pessoas próximas podem confundir fobia social com timidez, mas uma pessoa com fobia social não precisa ser necessariamente tímida. Atualmente, cresce exponencialmente o número de pesquisas sobre inteligência emocional em diferentes áreas da psicologia clínica e, entre elas, a relação entre inteligência emocional e fobia social.^{16,17} Os critérios do DSM-5 para o transtorno de ansiedade social estão descritos abaixo:¹⁴

- A pessoa teme ser avaliada negativamente com base em seu desempenho ou nos sintomas de ansiedade que apresenta, o que implica humilhação ou vergonha, rejeição por outros ou ofensa a outros.
- Situações sociais quase sempre causam medo ou ansiedade.

Nota: Em crianças, a ansiedade pode se manifestar como choro, acessos de raiva, ficar paralisado, esconder-se atrás de alguém, encolher-se ou não falar em situações sociais.

- Situações sociais são evitadas ou suportadas com intensa ansiedade ou desconforto.
- O medo ou a ansiedade são desproporcionais à ameaça implícita pela situação social e pelo contexto sociocultural.
- O medo, a ansiedade ou a evitação são persistentes e geralmente duram seis meses ou mais.
- O medo, a ansiedade ou a evitação causam sofrimento clinicamente significativo

ou prejuízo na vida social ou profissional ou em outras áreas importantes do funcionamento.

- O medo, a ansiedade ou a evitação não podem ser atribuídos aos efeitos fisiológicos de uma substância (por exemplo, drogas, fármacos) ou a outra condição médica.
- O medo, a ansiedade ou a evitação não podem ser justificados por sintomas de outro transtorno mental, como transtorno do pânico, transtorno dismórfico corporal ou transtorno do espectro autista.
- Se outra condição médica (por exemplo, doença de Parkinson, obesidade, desfiguração por queimaduras ou ferimentos) estiver presente, o medo, a ansiedade ou a evitação são claramente não relacionados a ela ou são excessivos.

Nota: especificar se o medo se restringe a falar ou agir em público.

De acordo com a “Pesquisa Nacional de Comorbidade” dos Estados Unidos, o transtorno de ansiedade social é um dos transtornos de ansiedade mais comuns e o terceiro transtorno mental mais prevalente naquele país. Estima-se que 19,2 milhões de norte-americanos sofram de transtorno de ansiedade social, que pode estar presente em qualquer momento da vida, porém é mais frequente iniciar na adolescência, no início da idade adulta ou mesmo na primeira infância. Estatisticamente, também é mais comum em mulheres do que em homens.¹⁶

O transtorno de ansiedade social costuma apresentar boa resposta à terapia cognitivo-comportamental (TCC), individual ou em grupo: é fundamental que seja realizada por profissional altamente treinado. Na maioria dos casos, tam-

bém é indicado o tratamento farmacológico, que tende a obter respostas quando a TCC por si só não funciona, além de reduzir o tempo até a melhora.¹⁷ Os ISRSs são os medicamentos de primeira linha para o tratamento do transtorno de ansiedade social; a venlafaxina e a mirtazapina mostraram eficácia semelhante à dos ISRSs.^{16,17} Os betabloqueadores, como o propranolol, controlam alguns dos sintomas físicos da ansiedade, como tremores e sudorese.

Os benzodiazepínicos, como o clonazepam, são uma alternativa aos ISRSs e são utilizados com frequência, porém eles somente são recomendados em curto prazo e devem ser evitados em pacientes com histórico de abuso de substâncias, já que se associam a tolerância e dependência.¹⁸

Habilidades de comunicação com pacientes com Transtornos Depressivos e Ansiosos

A comunicação com os pacientes psiquiátricos deve seguir as mesmas diretrizes da comunicação padrão, simplesmente adotando algumas medidas específicas, uma vez que esses pacientes podem apresentar sintomas psiquiátricos, estar sob efeito de psicofármacos ou exibir distorção do senso de realidade. Como acontece com qualquer outro paciente, os princípios básicos da comunicação são aceitação, interesse, respeito e honestidade. Por outro lado, os objetivos principais são fazer o diagnóstico correto, criar uma relação terapêutica, envolver o paciente no tratamento, respeitar o tempo da consulta e tentar atender às expectativas do paciente.¹⁹

Há uma série de características que devem ser levadas em consideração para promover uma boa comunicação com os pacientes de saúde mental. A saudação deve ser natural e adequada ao paciente;¹⁰ por exemplo, não se deve receber o paciente deprimido sorrindo nem o paranoico com demasiada confiança. No que diz respeito

ao contato físico, pode ser um indício de patologia, como o excesso de afetividade em maníacos. Em todos os casos, devem ser estabelecidos limites que permitam conforto durante a consulta, tanto para o médico quanto para o paciente. O médico deve dar atenção especial à linguagem corporal, pois por meio dela ele pode mostrar ao paciente sua irritação, sua desaprovação ou seu aborrecimento, e o paciente psiquiátrico é especialmente receptivo a essa linguagem. Nas situações em que existe a possibilidade de uma atitude agressiva ou violenta (pacientes paranoicos, esquizofrênicos etc.) é aconselhável não ficar sozinho com o paciente e não obstruir a saída.¹⁹

O paciente psiquiátrico costuma apresentar maior ansiedade antes da consulta por vergonha e autoavaliação negativa, medo de ser rotulado como louco, medo de ser internado, medo de lidar com questões íntimas com um estranho, entre outros. Essa ansiedade pode não ser exclusiva do paciente, e também afetar o médico caso ele não se sinta confortável com esse tipo de paciente. As técnicas para reduzir essa ansiedade focam no uso de uma conversa social adequada e no emprego de perguntas direcionadas à patologia, demonstrando aceitação e empatia. Quando o paciente se sente aceito, é mais fácil seguir as recomendações do profissional; para isso, é importante destacar aspectos positivos do paciente para aumentar sua percepção de apoio. É preciso ter cuidado no início para não criar expectativas infundadas, por exemplo, com expressões como “tudo vai se resolver” ou “vai dar tudo certo”. Deve-se elogiar os esforços que o paciente está realizando e demonstrar que ele não está sozinho. Devemos informar que seu problema é relativamente comum, que não é um “caso raro” e que outros pacientes, em circunstâncias semelhantes, conseguiram melhorar. Se o paciente chora, o silêncio empático transmite aceitação, tendo que normalizá-lo, para amenizar os sentimentos de vergonha do

paciente, com expressões como “o choro é um alívio habitual”.¹⁹

O controle do tempo de consulta é importante: um tempo excessivo pode aumentar a ansiedade do paciente, por isso é preferível continuar em outro dia, permitindo, assim, o descanso e a reflexão. Por outro lado, as consultas devem ser breves para pacientes que não cooperam, estão profundamente deprimidos, agudamente psicóticos, com demência, agitados ou com aqueles que desejam apenas o alívio dos sintomas. Os pacientes psiquiátricos fazem perguntas pessoais ao médico com mais frequência. Quando a motivação for simples curiosidade, cortesia ou a necessidade de determinar a competência, elas podem ser aceitas. No entanto, quando as perguntas pessoais são motivadas pela necessidade de amizade ou por questões de conflito, elas devem ser limitadas.¹⁹

Em suma, o médico deve deixar o paciente saber o motivo da consulta, manter uma atitude tranquilizadora, com o objetivo de diminuir o medo e a ansiedade do paciente, e mostrar uma atitude firme e segura. Deve se expressar de forma direta, clara e o mais honesta possível, além de mostrar respeito pelo paciente e não prejudicar sua autoestima. O médico deve ser uma referência de ordem e segurança.¹⁹

Paciente com transtornos de ansiedade

Pacientes ansiosos mostram-se falantes e educados nos primeiros contatos, podendo apresentar evitação em consultas subsequentes, geralmente diante de condutas do profissional que geram insegurança. Esses pacientes buscam proteção e desejam ser tratados como crianças. Se o profissional concorda e aumenta sua condescendência para com o paciente, geralmente valida e reforça no paciente seus próprios sentimentos de dependência. O

paciente, necessitando de proteção, tende a idealizar o médico, algo que o profissional não deve promover. Quando o médico demonstra aborrecimento ou irritação, o paciente fica desapontado e confirma que seu medo é razoável, passando a considerar o tratamento como mais uma situação estranha e assustadora, diante da qual se sente impotente, aumentando sua ansiedade. Portanto, é necessário apoiar e tranquilizar o paciente.¹⁹

TESTES PSICOMÉTRICOS NA DEPRESSÃO E NA ANSIEDADE

Alguns dos principais testes psicométricos usados para auxiliar no diagnóstico dessas duas doenças são os listados a seguir.

ANSIEDADE

Escala de Ansiedade de Hamilton (HAM-A)²⁰

A Escala de Ansiedade de Hamilton é um questionário usado por médicos para avaliar a gravidade da ansiedade dos pacientes. É considerada uma avaliação clínica da extensão da ansiedade e é utilizada em pacientes que já foram diagnosticados com transtorno de ansiedade. É composta por 14 itens, cada um contendo um grupo de sintomas que é pontuado em uma escala de 0 a 4, sendo 4 o mais grave. Todas essas pontuações são usadas para obter uma pontuação global para a gravidade da ansiedade do paciente. Esse cálculo resulta em uma pontuação entre 0 e 56, onde números ≤ 17 indicam ansiedade leve; 18 a 24, ansiedade leve à moderada, e de 25 a 30, ansiedade moderada à grave.

Inventário de Ansiedade Traço-Estado (STAI)²¹

O inventário de Ansiedade Traço-Estado é baseado em escalas do tipo Likert de 4 pontos contendo 40 questões autorreferidas. O STAI

Tabela 3. Sugestão de condução da consulta para pacientes em risco de cometer suicídio

<ul style="list-style-type: none">• Iniciar a partir de uma situação concreta, identificada como conflitante ou preocupante. Trate-a diretamente, como um problema grave:<ul style="list-style-type: none">- Como você planeja resolver sua situação ou a situação que você descreveu para mim?- Você já pensou em cometer suicídio?- Você já pensou em se machucar?- Você já se sentiu tão mal a ponto de pensar em acabar com sua vida?
<ul style="list-style-type: none">• Se essa situação específica não existir, dar exemplos de situações, levantar possíveis histórias alternativas que sirvam de exemplo, que excluam o final suicida, demonstrando interesse genuíno pelo potencial suicida da pessoa.
<ul style="list-style-type: none">• Explorar a elaboração de planos e preparativos:<ul style="list-style-type: none">- Como, quando e onde você pensou em cometer suicídio?
<ul style="list-style-type: none">• Descobrir os motivos e o significado: chamar a atenção, aspecto autodestrutivo, impulso suicida, fuga de situações dolorosas:<ul style="list-style-type: none">- Por que você pensou em cometer suicídio?
<ul style="list-style-type: none">• Perguntar sobre o significado da morte, os valores, as crenças e a impulsividade:<ul style="list-style-type: none">- Há algo que o impede de fazer isso? (Família, amigos, religião, etc.)
<ul style="list-style-type: none">• Explorar se o paciente tem planos para o futuro (desesperança):<ul style="list-style-type: none">- Como se vê daqui a um tempo?- Você acha que vai melhorar?- O que você espera para o futuro?- O que você vai fazer nas férias?
<ul style="list-style-type: none">• Avaliar ideias e sentimentos de culpa:<ul style="list-style-type: none">- Você acha que está causando algum mal à sua família ou a amigos?- Você acha que eles estariam melhor sem você? Por quê?- Você acha que tudo o que acontece é sua culpa?

Fonte: Adaptado de Mackinnon et al., 2016.¹⁹

mede dois tipos de ansiedade, ansiedade-estado (ou ansiedade relacionada a um evento) e ansiedade-traço (ou nível de ansiedade como uma característica pessoal). Pontuações mais altas indicam níveis mais altos de ansiedade. Cada tipo de ansiedade possui uma escala própria, composta por 20 questões. As pontuações variam de 20 a 80.

Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG-7)²²

O questionário de transtorno de ansiedade generalizada é um questionário autorreferido para diagnóstico e avaliação de sua gravidade. É composto por sete itens que medem a situação atual. A avaliação resulta da pontuação total.

DESCRIÇÃO DOS PRINCIPAIS MEDICAMENTOS ANSIOLÍTICOS

Buspirona

A buspirona é um fármaco com ação agonista parcial sobre os receptores de serotonina (1A) pós-sinápticos, ação antagonista sobre receptores dopaminérgicos pré-sinápticos e ação agonista sobre os receptores alfa-1-adrenérgicos.^{23,24}

Em estudos randomizados e duplo-cegos, a buspirona se mostrou eficaz no tratamento do TAG, com melhora de sintomas psíquicos e somáticos, em curto e longo prazo.²⁵⁻²⁸ A buspirona apresenta eficácia semelhante à de BZD (diazepam), sem se associar aos efeitos de tolerância, dependên-

cia e 13 sedação dos últimos.^{24,26,29} Além disso, promove melhora de sintomas depressivos que possam estar associados ao TAG.^{25,30}

A buspirona está disponível em comprimidos de 5 ou 10 mg. A dose inicial é de 5 mg a cada 8 horas, podendo ser aumentada em 5 mg/dia a cada 2 ou 3 dias, até atingir a resposta adequada. A maioria dos pacientes responde com doses de 20 a 30 mg/dia. A dose máxima diária é de 60 mg.³¹

Benzodiazepínicos

Os benzodiazepínicos são fármacos depressores do Sistema Nervoso Central (SNC) que possuem ação ansiolítica, sedativa, miorrelaxante e anticonvulsivante. Introduzidos no mercado na década de 1960, a partir da descoberta acidental do clordiazepóxido, se tornaram um dos grupos de medicamentos com propriedades ansiolíticas mais prescritos em todo o mundo. Sua ação se deve a interação com os receptores do Ácido Gama Aminobutírico (GABA), um importante neurotransmissor inibitório no cérebro, potencializando o efeito inibidor do GABA.³²

Os principais efeitos colaterais dos BZDs são: sonolência, falta de memória, diminuição da atividade psicomotora, entre outros que são mais comuns em doses normais de uso. É necessária maior atenção com o uso de BDZs em idosos, pois estes estão mais susceptíveis aos efeitos colaterais devidos as suas alterações fisiológicas.³²

Se usados em doses maiores e/ou período maiores do que os necessários para o tratamento, os BZDs geram problemas de tolerância, dependência e crises de abstinência durante a retirada desses medicamentos. Além do uso prolongado, as características farmacológicas dos BZDs também são fatores que influenciam nos problemas de dependência e crise de abstinência, como tempo de meia-vida e lipossolubilidade.

Fármacos com tempo de meia-vida menor e que possuem alta lipossolubilidade conferem maior probabilidade de causar dependência e crises de abstinência.³²

Descrição dos principais benzodiazepínicos

Farmacocinética: são fármacos lipossolúveis, com boa absorção oral e menor eficácia por via intravenosa. Eles são metabolizados pelo fígado (com exceção do lorazepam, que é o benzodiazepínico de escolha na insuficiência hepática).³⁴ Eles têm uma margem de segurança muito ampla na superdosagem e podem potencializar os efeitos dos depressores do SNC.³²

Tabela 4. Meia-vida, início de ação e dose dos principais benzodiazepínicos

Princípio ativo	Meia-vida plasmática (h)	Início de ação (minutos)	Dose usual
Ação longa			
Bromazepam	10-12	30-40	3-6 mg
Clonazepam	20-60	20-30	0.5-2 mg
Diazepam	20-40	20-30	5-10 mg
Ação curta			
Alprazolam	6-20	20-40	0.25-3 mg
Lorazepam ³⁴	9-22	-	2-6 mg/dia

Fonte: Adaptado de Azevedo et al., 2004.³³

CONCLUSÃO

Os transtornos de ansiedade e depressão têm aspectos comuns e relacionados, e é relativamente comum encontrar pacientes com sintomas de ambos os transtornos. No entanto, ao usar esses termos e dar um diagnóstico desses transtornos no serviço de saúde, é preciso ter clareza sobre a diferença entre os dois. Quais são as características de cada um, quais sintomas são compartilhados e o que os diferencia. Além

disso, é preciso também saber quando fazer um diagnóstico de comorbidades entre TDM e transtorno de ansiedade. A **Figura 2** descreve as características clínicas de cada um desses distúrbios e quais são comuns a ambos.

O tratamento de ambos os transtornos é feito principalmente com antidepressivos e ansiolíticos, embora os benzodiazepínicos possam ser associados como tratamento adjuvante por algum tempo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sartorius N, Goldberg D, Girolamo G, et al (eds). Psychological disorders in general medical settings. New York: Hogrefe & Huber; 1990.
2. Menken M, Munsat T, Toole JF. The global burden of disease study: implications for neurology. Arch Neurol. 2000;57(3):418-20.
3. World Health Organization. The global burden of disease. Geneva: WHO; 1996.
4. Katschnig H, Freeman H, Sartorius N. Calidad de vida en los trastornos mentales. Barcelona: Masson; 2000.

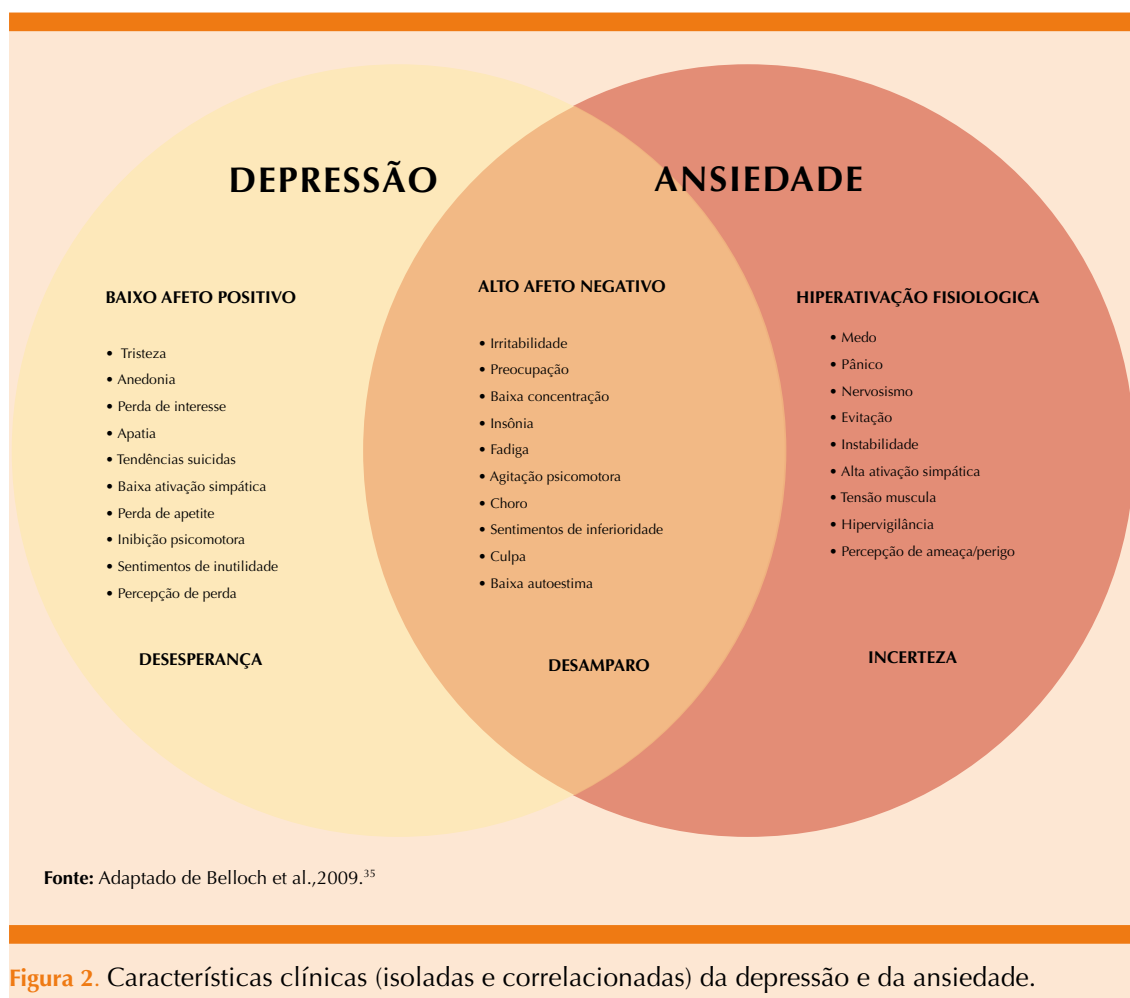


Figura 2. Características clínicas (isoladas e correlacionadas) da depressão e da ansiedade.

5. Pan American Health Organization. The Burden of Mental Disorders in the Region of the Americas, 2018 [internet]. Washington, D.C.: PAHO; 2018 [acesso em 01 abr 2021]. Disponível em: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/49578/9789275120286_eng.pdf?sequence=10&isAllowed=y.
6. Parés-Badell O, Barbaglia G, Jerinic P, et al. Cost of Disorders of the Brain in Spain. *PLoS ONE*. 2014;9(8): e105471.
7. Salvador L, Bulbena A, Gómez M, et al. La salud mental en España: el informe Sespas 2001. In: Guimón J, De la Sota E, Sartorius N. La gestión de las intervenciones psiquiátricas. Bilbao: Universidad de Deusto; 2003. p. 179-204.
8. Huxley P. Mental illness in the community: The Goldberg-Huxley model of the pathway to psychiatric care. *Nordic J Psychiatry*. 1996;50(Suppl 37):47-53.
9. Goldberg D, Huxley P. Mental illness in the community - the pathway to psychiatric care. London: Tavistock Publications Ltda; 1980.
10. García Campayo J, Campos R, Marcos G, et al. Somatisation in primary care in Spain: II. Differences between somatisers and psychologists. Working Group for the Study of the Psychiatric and Psychosomaticity in Zaragoza. *Br J Psychiatry*. 1996;168(3):348-53.
11. Organização Mundial de Saúde - OMS. Integração da saúde mental nos cuidados de saúde primários: uma perspectiva global [internet]. Geneva: OMS; 2008 [acesso em 01 abr 2021]. Disponível em: https://www.who.int/eportuguese/publications/Integracao_saude_mental_cuidados_primarios.pdf?ua=1.
12. Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan & Sadock sinopsis de psiquiatria: Ciencias de la conducta/Psiquiatria clínica. 10. ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
13. Steimer T. The biology of fear- and anxiety-related behaviors. *Dialogues Clin Neurosci*. 2002; 4(3):231-249.
14. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5). 5th. ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013. Anxiety Disorders.
15. Locke AB, Kirst N, Shultz CG. Diagnosis and Management of Generalized Anxiety Disorder and Panic Disorder in Adults. *Am Fam Physician*. 2015;91(9):617-624.
16. Beidel DC, Turner SM. Shy children, phobic adults: nature and treatment of social anxiety disorder. 2 ed. American Psychological Association; 2007.
17. Davidson JRT. Pharmacotherapy of social anxiety disorder: what does the evidence tell us? *J Clin Psychiatry*. 2006;67(Suppl 12):20-6.
18. Rose GM, Tadi P. Social Anxiety Disorder. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
19. Mackinnon RA, Michels R, Buckley PJ. The psychiatric interview in clinical practice. 3. ed. Arlington: American Psychiatric Publishing; 2016.
20. Vaccarino AL, Evans KR, Sills TL, et al. Symptoms of anxiety in depression: assessment of item performance of the Hamilton Anxiety Rating Scale in patients with depression. *Depress Anxiety*. 2008;25(12):1006-13.
21. Andrade L, Gorenstein C, Vieira Filho AH, et al. Psychometric properties of the Portuguese version of the State-Trait Anxiety Inventory applied to college students: factor analysis and relation to the Beck Depression Inventory. *Braz J Med Biol Res*. 2001;34(3): 367-374.
22. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JBW, et al. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7. *Arch Intern Med*. 2006;166(10):1092-7.
23. Howland RH. Buspirone: Back to the future. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv*. 2015;53(11):21-4.
24. Loane C, Politis M. Buspirone: what is it all about? *Brain Res*. 2012;1461:111-8.
25. Sramek JJ, Frackiewicz EJ, Cutler NR. Efficacy and safety of two dosing regimens of buspirone in the treatment of outpatients with persistent anxiety. *Clin Ther*. 1997;19(3):498-506.
26. Cohn JB, Rickels K. A pooled, double-blind comparison of the effects of buspirone, diazepam and placebo in women with chronic anxiety. *Curr Med Res Opin*. 1989;11(5):304-20.
27. Feighner JP. Buspirone in the long-term treatment of generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry*. 1987;48(Suppl):3-6.
28. Slee A, Nazareth I, Bondaronek P, et al. Pharmacological treatments for generalised anxiety disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2019;393(10173):768-77.
29. Pecknold JC. A Risk-Benefit Assessment of Buspirone in the Treatment of Anxiety Disorders. *Drug Saf*. 1997;16(2):118-32.
30. Sramek JJ, Tansman M, Suri A, et al. Efficacy of buspirone in generalized anxiety disorder with coexisting mild depressive symptoms. *J Clin Psychiatry*. 1996;57(7):287-91.
31. Ansitac®. Libbs Farmacêutica Ltda: Bula do medicamento.
32. Nunes BS, Bastos FM. Efeitos colaterais atribuídos ao uso indevido e prolongado de benzodiazepínicos. *Rev Acad Inst Ciênc Saúde*. 2016;3(1):71- 82.
33. Azevedo AP, Alóe F, Hasan R. Hipnóticos. *Rev Neurociên*. 2004;12(4):198-208.
34. Nastasy H, Ribeiro M, Marques ACPR. Abuso e dependência dos benzodiazepínicos Projeto diretrizes. Rio de Janeiro: Associação Brasileira de Psiquiatria; 2008.
35. Belloch A, Sandín B, Ramos F. Manual de psicopatología. Vol. 2. Madrid: McGraw-Hill; 2009.

O tratamento da insônia com zolpidem

Dr. Kalil Duailibi

INTRODUÇÃO

A insônia é definida como dificuldade em adormecer ou permanecer dormindo, apesar de adequadas condições para o sono, associada a um sono não revigorante, resultando em impacto negativo no funcionamento durante o dia ¹. Dessa forma, difere de situações nas quais a pessoa não consegue dormir por fatores externos, como falta de tempo adequado ². As **tabelas 1 e 2** apresentam os critérios diagnósticos para o transtorno de insônia conforme a Classificação Internacional dos Distúrbios do Sono (ICDS) e a quinta edição do Manual Diagnóstico e Estatístico (DSM-5) da Associação Americana de Psiquiatria (APA)^{3,4}.

Por ser uma condição muito comum, com prevalência estimada em cerca de 30% da população, é queixa frequente em consultas ambulatoriais em cerca de 13% dos casos ³. Estudos apontam que sintomas intermitentes de insônia podem afetar pelo menos 50% dos adultos ¹. O comprometimento funcional confere riscos e prejuízos ao paciente, tanto por queda na produtividade laboral, aumento de riscos de acidentes ocupacionais e de trânsito, problemas interpessoais, como doenças cardiovasculares e risco de suicídio, por exemplo⁴⁻⁶. Pode ser classificada em leve, moderada ou grave, conforme o grau de acometimento e prejuízo nas atividades diurnas (**tabela 3**), e é dividida em três tipos, a inicial, a intermediária ou de manutenção e a insônia caracterizada

Psiquiatra.
Professor e Coordenador de Psiquiatria
da Universidade de Santo Amaro, SP.
Presidente do Departamento Científico
de Psiquiatria da Associação Paulista de
Medicina (APM).

Recebido: 20 de Junho de 2022

Aceito: 20 de Julho de 2022

Correspondência

equipemedica@mpgrupo.com.br

Este artigo deve ser citado como:
Dr. Kalil Duailibi. O tratamento da insônia com zolpidem. Med Int Méx. 2022; 38 (Supl. 1): S103-S112.

Tabela 1. Critérios diagnósticos de acordo com o DSM-5 ⁴

A. Queixa de insatisfação com a quantidade ou qualidade do sono, associada a um (ou mais) dos seguintes sintomas:
1. Dificuldade de iniciar o sono;
2. Dificuldade de manter o sono, caracterizada por frequentes despertares ou problemas em retornar a dormir após o despertar;
3. Despertar precoce pela manhã com dificuldade em retornar ao sono.
B. O distúrbio do sono causa clinicamente comprometimento dos funcionamentos social, ocupacional, educacional, acadêmico, comportamental ou de outra área importante
C. A dificuldade de dormir ocorre pelo menos em três noites na semana.
D. A dificuldade de dormir está presente há pelo menos três meses.
E. A dificuldade de dormir ocorre a despeito de oportunidade adequada para o sono.
F. A insônia não é mais bem explicada, ou não ocorre exclusivamente, durante o curso de outro transtorno do sono (narcolepsia, transtorno respiratório do sono, transtorno do ritmo circadiano vigília-sono, parassonia).
G. A insônia não é atribuída a efeitos fisiológicos de uma substância (como abuso de droga e medicamentos).
H. Transtorno mental coexistente e condições médicas não explicam a queixa predominante de insônia.



Adaptada de: *American Psychiatric Association. DSM-5; 2013.* ⁴

Tabela 2. Critérios diagnósticos de acordo com a ICDS. É necessária a presença dos itens A e B e pelo menos um sintoma do item C³.

A. Queixa de dificuldade em adormecer e/ou dificuldade em manter o sono e/ou sono de má qualidade.
B. A dificuldade citada acima ocorre frequentemente, apesar de adequadas oportunidade e circunstâncias para o sono.
C. Presença de pelo menos um dos seguintes sintomas diurnos associados à queixa do sono: fadiga; deficit de atenção, concentração ou memória; prejuízo no desempenho social ou profissional; presença de distúrbio de humor; queixa de sonolência diurna; redução da motivação, energia ou de iniciativa; propensão para erros ou acidentes no local de trabalho ou durante a condução; tensão, dores de cabeça ou sintomas gastrointestinais em resposta à perda de sono; e preocupação com o sono.

Adaptada de: *American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders; 2014.* ³

Tabela 3. Classificação de insônia conforme a Associação Americana de Medicina do Sono².

 Leve	Sono não reparador ou insuficiente quase todas as noites – não se sentir descansado no dia seguinte. Pouca ou nenhuma repercussão em atividades sociais ou profissionais.
 De moderada à grave	Sono não reparador ou insuficiente quase todas as noites – não se sentir descansado no dia seguinte; Prejuízo de moderado a grave em atividades diárias, sociais ou profissionais.

Adaptada de: Sutton EL. *Med Clin North Am.* 2014.²

por despertar precoce, geralmente não havendo um padrão estável ao longo da vida³.

Os quadros de insônia frequentemente estão associados a outras síndromes psiquiátricas. Pacientes insones apresentam maior propensão a desenvolver, concomitantemente, alterações do humor, ansiedade e redução da capacidade cognitiva relacionada à concentração, à memória e à atenção, assim como podem manifestar irritabilidade, fadiga, falta de energia e desconforto físico, como dor⁷⁻⁹. Sabe-se que disfunções monoaminérgicas, como de serotonina (5-HT), dopamina (DA) e noradrenalina (NA), relacionadas a transtornos como depressão e ansiedade, podem causar defasagem de todo o ciclo circadiano, proporcionalmente à gravidade do quadro, com aumento da secreção de cortisol e diminuição da concentração de melatonina¹⁰.

O tratamento da insônia perpassa uma série de fatores. É importante que outros transtornos psiquiátricos sejam avaliados e tratados, assim como outras condições clínicas que podem causar alterações do sono, como noctúria, dor e usos de certos medicamentos e substâncias de abuso¹. A **Figura 1** esquematiza questões relacionadas à complexidade na abordagem da insônia¹¹. Medidas não farmacológicas, como terapia de controle de estímulos, restrição de sono, atividades de relaxamento, higiene do sono e terapia cognitivo-comportamental, são fundamentais e consideradas primeira escolha no tratamento da insônia¹². Dentre elas destaca-se a higiene do sono, que inclui atividade física apenas pela manhã e início da tarde, refeições leves e limitação de ingestão hídrica à noite, evitar nicotina, álcool e cafeína, controle de temperatura ambiente, rotina de horários e utilização do quarto somente para dormir^{13,14}. O tratamento deve ser planejado em longo prazo, uma vez que o quadro pode tornar-se cíclico, com reagudizações¹.

AO USO DE ZOLPIDEM PARA O TRATAMENTO DA INSÔNIA

Revisão com base no artigo original:

Zolpidem for insomnia.

Autores: Greenblatt DJ, Roth T.

Fonte: Expert Opin Pharmacother. 2012 Apr;13(6):879-93.

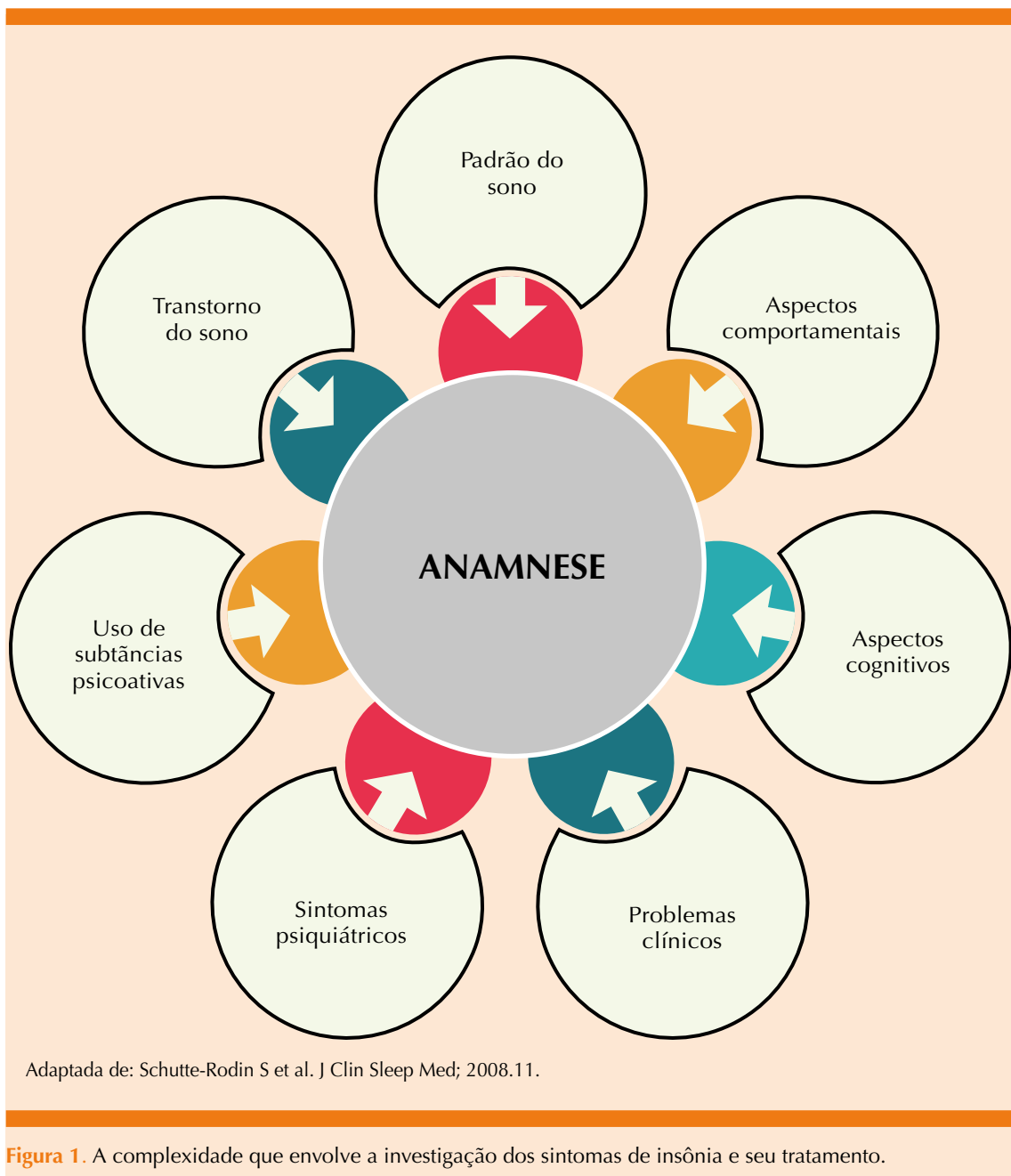
Apesar de um maior período desde a sua publicação, essa revisão é de grande importância por abordar propriedades neuroreceptoras do zolpidem, farmacocinética clínica, farmacodinâmica e interações medicamentosas, sua eficácia como hipnótico, efeitos adversos, tolerância, dependência e retirada, a relação com acidentes com veículos motorizados, comportamentos de sono complexos e novas formas de dosagem.

Ainda, o trabalho é enriquecido com a opinião dos especialistas que possuem outras publicações cujo tema envolve zolpidem e drogas Z e que declaram que são financiados por indústrias farmacêuticas.

Propriedades neuroquímicas do zolpidem

Embora o zolpidem não seja um benzodiazepínico na estrutura, sua ação farmacológica é mediada pelo sistema receptor de ácido gama-aminobutírico / benzodiazepina (GABA-BZ).

A maioria dos estudos neuroquímicos de zolpidem, mas não todos, indicam que a droga tem afinidade relativamente seletiva para o subtipo de receptor BZ-1 ômega-1, correspondente à população contendo subunidades alfa-1, considerado o principal responsável pela ação sedativa e pelos efeitos ansiolíticos. Os subtipos BZ-1 e BZ-2 são vistos como mediadores dos efeitos motores



e de memória e com uma possível associação com dependência e tolerância.

Destino metabólico do zolpidem

O metabolismo do zolpidem em humanos é dependente das enzimas hepáticas do citocromo

P450 (CYP), principalmente CYP3A, CYP2C9 e CYP1A2. Os produtos do metabolismo do zolpidem são uma série de pelo menos três metabólitos hidroxilados distintos, sem evidências de atividade farmacológica clinicamente significativa.

FARMACOCINÉTICA

Dosagem

A dosagem oral convencional de zolpidem é apresentada em comprimido de liberação imediata. O conteúdo de zolpidem está na forma do sal hemitartrato, em que aproximadamente 80% correspondem à base livre de zolpidem. Dessa forma, um comprimido comportando 10 mg de hemitartrato de zolpidem contém cerca de 8 mg de zolpidem.

Gênero

Em qualquer dose, as mulheres terão valores de concentração sérica mais altos do que homens, particularmente em indivíduos com menos de 60 anos, o que é, em parte, mas não inteiramente, explicado por diferenças no peso corporal. Tal fato não é clinicamente relevante. O mecanismo da diferença de gênero na farmacocinética do zolpidem não foi estabelecido.

Idade

Os valores de concentração do zolpidem são maiores em idosos saudáveis do que em jovens recebendo a mesma dose, independentemente do sexo, refletindo declínio relacionado à idade na capacidade metabólica hepática e um aparente aumento na sensibilidade do receptor. A dosagem clínica recomendada de zolpidem é reduzida para 5 mg em indivíduos idosos.

Farmacodinâmica

Evidências experimentais sugerem que zolpidem liga-se de forma seletiva relativa à população de subtipos de receptores BZ-1 (ω -1), correspondentes aos receptores contendo a subunidade α -1.

As propriedades farmacodinâmicas clínicas do zolpidem são semelhantes ou idênticas às associadas a agonistas benzodiazepínicos: sedação, sonolência, redução de ansiedade, ataxia, aumento do tempo de reação, desempenho psicomotor prejudicado e comprometimento da memória de forma paralela à concentração plasmática de zolpidem.

Eficácia

Zolpidem é consistentemente superior ao placebo em medidas relacionadas à indução ou latência do sono. O efeito na latência do sono é dependente da dose na maioria dos estudos.

A dose eficaz mais consistente em adultos não idosos é de 10 mg. Doses mais altas também são eficazes, mas as reações adversas tornam-se mais frequentes.

A eficácia do zolpidem é mantida com administração noturna por períodos de até 1 ano e não é, efetivamente, diferente daquela de um hipnótico benzodiazepínico de referência (como o triazolam) ou um não benzodiazepínico que atua no receptor GABA-BZ (como zopiclona, eszopiclona ou zaleplon).

Eventos adversos

As reações adversas ao zolpidem são consequências previsíveis de seus efeitos agonistas GABA-BZ. Pacientes tomando zolpidem na hora de dormir, que então acordam no meio da noite, podem estar em risco de consequências como ataxia, desempenho prejudicado, lentificação psicomotora e amnésia. Efeitos residuais pela manhã, 7 a 8 horas após a dosagem oral, ocorrem com frequência semelhante à do placebo, exceto com o uso de 15 ou 20 mg. Os efeitos residuais pela manhã também são menos comuns do que com hipnóticos de meia-vida longa.

Efeitos de descontinuação

A insônia de rebote não é frequente na descontinuação de zolpidem 10 mg, mas, sim, com o uso de 15 a 20 mg.

Opinião do especialista

Doses aprovadas de zolpidem (10 mg para adultos, 5 mg para idosos) são consistentemente eficazes na redução da latência do sono e, conseqüentemente, aumentam a duração do sono em pacientes com insônia. No entanto resultados favoráveis na manutenção do sono são observados de forma menos consistente. Efeitos residuais diurnos são improváveis com o uso de doses recomendadas e desde que haja, pelo menos, 8 horas até o despertar. A eficácia hipnótica é mantida com o uso repetido todas as noites, e o risco de insônia de rebote é baixo. A dependência e o abuso de zolpidem não são mais prováveis de ocorrer do que com os benzodiazepínicos típicos.

ZOLPIDEM EM MULHERES: EXISTE RELAÇÃO PARA REDUÇÃO DE DOSE?

Revisão com base no artigo original:

Zolpidem and Gender: Are Women Really At Risk?

Autores: Greenblatt DJ, Harmatz JS, Roth T.

Fonte: J Clin Psychopharmacol. 2019 May/ Jun;39(3):189-99.

Este trabalho de Greenblatt et al. contextualiza seus objetivos a partir da revisão de dois avisos de segurança do Food and Drug Administration (FDA), órgão responsável pelo controle da produção e do comércio de drogas nos Estados Unidos. Segundo os comunicados, devido a certos riscos, a dose recomendada de zolpidem para mulheres

deveria ser diminuída em 50%. No entanto as recomendações não fazem referência a publicações científicas e não foram identificados estudos que chegassem à semelhante conclusão.

O objetivo do grupo é limitado pela escassez de trabalhos já inseridos por eles, o que, ao mesmo tempo em que refuta o comunicado do FDA, dificulta a comparação de dados para a análise.

INTRODUÇÃO

Zolpidem, um derivado da imidazopiridina, foi introduzido pela primeira vez como um medicamento hipnótico na Europa em 1988 e está disponível nos Estados Unidos desde 1992.

Em 2013, 20 anos após a introdução inicial do fármaco, o FDA emitiu dois Comunicados de Segurança de Medicamentos, seguidos por um artigo no New England Journal of Medicine.

Os pontos essenciais expressos pelo FDA nessas comunicações são os seguintes:

- A. Os medicamentos tomados para a insônia podem prejudicar a direção e as atividades que exigem atenção pela manhã depois de usá-los.
- B. As mulheres são mais suscetíveis a esse risco porque eliminam o zolpidem mais lentamente do que os homens.
- C. Um estudo realizado para avaliar a relação entre os níveis de zolpidem no sangue e a deficiência motora (denominados “novos dados”) mostraram comprometimento significativo quando as concentrações ultrapassaram 50 ng/mL.
- D. Para mulheres, o FDA exige que a dosagem inicial recomendada de zolpidem seja de 5 mg de comprimidos de liberação

imediate ou 6,25 mg de comprimidos de liberação controlada.

- E. A dose mais baixa de zolpidem será eficaz na maioria das mulheres e em muitos homens.

Nenhum dos comunicados do FDA mencionou referências científicas publicadas e nenhum estudo correspondente ao ponto C, citado anteriormente, p de ser identificado. Nenhuma outra agência reguladora em todo o mundo tomou medidas semelhantes às do FDA.

Estudos de pesquisa de padrões de prescrição ou dispensa o em vários sistemas de saúde americanos sugerem que os profissionais de saúde passaram a usar doses mais baixas em mulheres desde as advertências emitidas pelo FDA dos Estados Unidos, em 2013.

METODOLOGIA

Efeitos de g nero na farmacocinética, na farmacodinâmica, nos efeitos adversos, na eficácia clínica do zolpidem e no desempenho de direção foram avaliados por uma análise mais aprofundada de dados de um estudo anterior, juntamente com uma revisão da literatura.

RESULTADOS

As mulheres tiveram depuração de zolpidem, em média, 35% menor do que os homens (236 vs. 364 mL/min, $P < 0,001$). Essa diferenç a não foi explicada pelo peso corporal. Em alguns estudos de laboratório, as mulheres tiveram maior comprometimento funcional do que os homens que tomaram a mesma dose, mas em todas as pesquisas a droga ativa não se distinguiu do placebo após 8 horas da dosagem oral. Os estudos sobre direção na estrada também não mostraram nenhuma evidência de deficiência dessa capa-

cidade em homens ou mulheres 8 horas após 10 mg de zolpidem de liberação imediata oral. Nenhum ensaio clínico demonstrou uma diferenç a relacionada ao g nero na eficácia clínica ou reações adversas, e não houve evidência de um risco particular para mulheres.

DISCUSSÃO

Os dados publicados disponíveis apoiam a afirmação de que, entre adultos saudáveis que não são idosos, as mulheres apresentam depuração inferior do zolpidem em comparação aos homens, fato já relatado em 1988. Essa depuração aparente nas mulheres é, em média, 35% menor do que nos homens. A menor massa das mulheres explica apenas parcialmente essa diferenç a - mesmo com a depuração normalizada para o peso corporal, os valores de depuração aparentes em mulheres ainda são 25% menores do que nos homens.

A diferenç a de mecanismo relacionada ao g nero e   farmacocinética não está estabelecida. A eliminação de zolpidem em humanos é mediada principalmente por enzimas do citocromo P450 (CYP), com CYP3A sendo a isoforma responsável predominante. Na maioria dos medicamentos metabolizados pelo CYP3A, diferenç as de g nero conferem maior depuração em mulheres. Um estudo com roedores sugeriu que as diferenç as de g nero na expressão induzível por testosterona de álcool e enzimas aldeído desidrogenase poderiam ser responsáveis por maior depuração de zolpidem administrado por via oral em ratos machos. No entanto a aplicabilidade desse achado em humanos não é clara, uma vez que não há evidências de que essas enzimas participem da depuração de zolpidem em humanos.

Poucos estudos realmente avaliam as diferenç as entre homens e mulheres em relação   farmacodinâmica ou   farmacocinética.

As duas medidas de desfecho principais usadas em estudos controlados são o desempenho no Teste de Substituição de Dígito-Símbolo (DSST) e a densidade relativa, no eletroencefalograma, da amplitude na faixa de frequência "beta". O DSST é influenciado por fatores como prática e adaptação, que precisam ser considerados, e a amplitude beta do EEG é uma medida objetiva, em princípio não influenciada pelos mesmos fatores. Nenhuma das medidas é preditiva de evidências clínicas relevantes, como eficácia na promoção ou sustentação do sono, sedação diurna residual ou capacidade de direção prejudicada.

CONCLUSÃO

O objetivo de minimizar a probabilidade de efeitos residuais diurnos após o uso noturno de hipnóticos é uma meta compartilhada por pacientes, prestadores de cuidados de saúde, indústria farmacêutica e agências reguladoras. Entretanto a regulamentação do FDA a respeito da redução da dose de zolpidem para mulheres não se baseia em estudos de segurança. Tal diminuição pode, de fato, aumentar o risco para a saúde pública devido ao subtratamento da insônia em mulheres, com risco aumentado de acidentes de automóvel.

Propõe-se que o FDA revise as recomendações de dose obrigatória para o zolpidem em mulheres adultas para que tais doses se tornem equivalentes àquelas preconizadas para homens, conforme acontecia nas décadas anteriores no próprio país e em conformidade com outros países, como os da União Europeia, China e Japão.

A MELHORA DO SONO EM PACIENTES COM SÍNDROME DA APNEIA OBSTRUTIVA COM ZOLPIDEM

Revisão com base no artigo original:

Zolpidem increases sleep efficiency and the respiratory arousal threshold without changing

sleep apnoea severity and pharyngeal muscle activity

Autores: Messineo L, Eckert DJ, Lim R, Chiang A, Azarbarzin A, Carter SG, Carberry JC.

Fonte: J Physiol. 2020 Oct;598(20):4681-92.

O artigo a seguir busca avaliar se o uso de zolpidem 10 mg é capaz de alterar a gravidade, a fisiologia das vias aéreas superiores, a sonolência e a vigilância no dia seguinte, em pacientes portadores de síndrome da apneia obstrutiva (SAO). O ensaio clínico em questão foi duplo-cego e randomizado. Trata-se de um artigo de excelente metodologia e de grande confiabilidade, publicado em um periódico com elevado fator de impacto.

Segundo o estudo, uma dose-padrão de 10 mg de zolpidem aumenta o limiar de excitação respiratória em 15% e melhora a eficiência do sono em 10% em pacientes com SAO grave, com um limiar de excitação baixo a moderado e hipóxia leve. O zolpidem também melhora a arquitetura do sono com uma mudança da fase N1 para a mais profunda, a N3. No entanto essas alterações na fisiologia do sono foram insuficientes para transformar sistematicamente a gravidade da SAO.

As limitações do estudo vão além das metodológicas, mas perpassam por condições subjacentes à fisiopatologia da própria doença que, além de heterogênea, apresenta grande variabilidade nas características fisiopatológicas, por exemplo, diferenças na capacidade de mudar o limiar de excitação respiratória e variados efeitos na atividade muscular faríngea.

INTRODUÇÃO

A SAO é um transtorno heterogêneo que envolve pelo menos quatro características diferentes que

contribuem para a sua patogênese: aumento da colapsibilidade da faringe, instabilidade no controle respiratório, redução da responsividade da musculatura das vias aéreas superiores durante o sono e um baixo limiar de excitação respiratória, presente em aproximadamente 30% das pessoas com SAO. Clinicamente, a SAO pode conferir despertares corticais frequentes, fragmentação do sono, leve estreitamento das vias aéreas - o que impede o acúmulo de estímulos químicos necessários para ativar os dilatadores das vias aéreas superiores -, instabilidade ventilatória e incapacidade de um sono mais profundo e estável. Assim, aumentar o limiar de excitação com o uso de hipnóticos pode estabilizar a respiração e reduzir a gravidade da SAO em pacientes selecionados. Até o momento, estudos que abordam o tema produziram resultados variáveis.

O zolpidem é uma imidazopiridina que se liga especificamente à subunidade alfa-1 não benzodiazepínica do receptor GABA-A. É amplamente prescrito para diminuir a latência do início do sono e controlar agudamente a insônia. As “drogas-Z” são capazes de aumentar o limiar de estimulação respiratória para o fechamento das vias aéreas, mas também de ampliar a responsividade muscular da via aérea superior. Isso indica que zolpidem melhora dois contribuidores-chave para a SAO e pode, portanto, ter potencial terapêutico para reduzir a gravidade da doença. O estudo-piloto aberto, com 12 pacientes com SAO não selecionados, indicou que o zolpidem é seguro e bem tolerado.

METODOLOGIA

Dezenove pessoas com SAO foram medicadas com 10 mg de zolpidem ou placebo, de acordo com um estudo duplo-cego e randomizado. Os participantes foram submetidos a duas polissonografias em laboratório, em noites separadas por uma semana, com um cateter epiglótico, eletromiografia intramuscular do músculo ge-

nioglossos, máscara nasal e pneumotacógrafo para medir a gravidade da SAO, o limiar de excitação e a responsividade muscular das vias aéreas superiores.

RESULTADOS

O zolpidem não alterou a responsividade da musculatura da via aérea superior, bem como não reduziu a gravidade da SAO. Os índices de apneia e hipopneia (IAH) durante o sono REM e não REM não foram alterados em comparação com o placebo.

O fármaco aumentou a eficiência do sono em $9,0 \pm 13,8\%$ e o tempo total de sono em $1,1 \pm 1,2$ h versus placebo. O tempo de vigília após o início do sono foi reduzido com a droga em $31,7 \pm 52,3$ minutos. Houve melhorias na arquitetura do sono impulsionadas por uma diminuição em N1 (média = $-6,2 \pm 2,9$ min) e um aumento em N3 em (média = $3,6 \pm 8,7$ min).

Não houve efeito de zolpidem na saturação de oxi-hemoglobina e na saturação média de oxigênio durante o sono. A carga hipóxica também foi inalterada com o fármaco em comparação com o placebo.

Sonolência e nível de alerta no dia seguinte não foram diferentes com zolpidem, inclusive em provas de direção em simulador.

DISCUSSÃO

O zolpidem aumentou a eficiência do sono em aproximadamente 10%, impulsionado pelo aumento do tempo total de sono, pela redução da vigília após o início do sono e pela melhora da arquitetura do sono. Melhorias comparáveis na eficiência de sono são vistas com terapia cognitivo-comportamental (TCC), o tratamento de primeira linha para a insônia.

Sintomas de insônia e SAO frequentemente coexistem e a insônia tende a piorar a adesão ao tratamento da SAO com CPAP.

A ausência de mudanças no Índice de Apneia-Hipopneia (IAH) entre as noites de zolpidem e placebo contrariam a contraindicação relativa ao uso de zolpidem na SAO. Amplamente baseados em relatos de casos, nos primeiros trabalhos com pacientes não selecionados e em estudos com animais, os diversos órgãos internacionais padronizam cuidados ao prescrever zolpidem em pacientes com SAO; porém esse estudo demonstra que diversos padrões, inclusive de segurança, não apresentam piora com o uso de zolpidem.

CONCLUSÕES

Uma dose única padronizada de zolpidem promove um sono mais profundo e aumenta modestamente o limiar de estimulação respiratória em pessoas com SAO predominantemente grave, sem reduzir a frequência de eventos respiratórios.

O zolpidem, no entanto, melhora substancialmente a eficiência do sono e o tempo total de sono sem grandes efeitos deletérios na duração de eventos respiratórios, hipoxemia noturna, sonolência ou estado de alerta no dia seguinte. Dadas essas propriedades, são necessários mais trabalhos para investigar os potenciais efeitos benéficos de zolpidem de curto prazo em pessoas com SAO comórbida à insônia. O intuito é facilitar a tolerância ao CPAP e garantir adesão ao tratamento, além de avaliar a possibilidade de abordagens combinadas para tratar a SAO, uma vez que certas terapias têm propriedades indesejadas de promoção de vigília.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bianchi MT. Chronic Insomnia. *Semin Neurol*. 2017 Aug;37(4):433-8.
2. Sutton EL. Insomnia. *Med Clin North Am*. 2014 May;98(3):565-81.
3. American Academy of Sleep Medicine. *International Classification of Sleep Disorders*. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2014.
4. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.
5. Nano MM, Fonseca P, Vullings R, Aarts RM. Measures of cardiovascular autonomic activity in insomnia disorder: A systematic review. *PLoS One*. 2017 Oct 23;12(10):e0186716.
6. Richardson GS. Human physiological models of insomnia. *Sleep Med*. 2007 Dec;8 Suppl 4:S9-14.
7. Miyata S, Noda A, Iwamoto K, Kawano N, Okuda M, Ozaki N. Poor sleep quality impairs cognitive performance in older adults. *J Sleep Res*. 2013 Oct;22(5):535-41.
8. Passos GS, Tufik S, de Santana MG, Poyares D, de Mello MT. Tratamento não farmacológico para insônia crônica. *Braz. J. Psychiatry* 2. 2007;29(3):279-82.
9. Gomes MM, Quinhones MS, Engelhardt E. Neurofisiologia do sono e aspectos farmacoterapêuticos dos seus transtornos. *Rev Bras Neurol*. 2010;46(1):5-15.
10. Mairesse J, Silletti V, Laloux C, Zuena AR, Giovine A, Consolazione M, et al. Chronic agomelatine treatment corrects the abnormalities in the circadian rhythm of motor activity and sleep/wake cycle induced by prenatal restraint stress in adult rats. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2013 Mar;16(2):323-38.
11. Schutte-Rodin S, Broch L, Buysse D, Dorsey C, Sateia M. Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults. *J Clin Sleep Med*. 2008 Oct 15;4(5):487-504.
12. Misra AK, Sharma PK. Pharmacotherapy of Insomnia and Current Updates. *J Assoc Physicians India*. 2017 Apr;65(4):43-47.
13. National Institutes of Health. National Institutes of Health State of the Science Conference statement on Manifestations and Management of Chronic Insomnia in Adults, June 13-15, 2005. *Sleep*. 2005 Sep;28(9):1049-57.
14. Jansson-Fröjmark M, Linton SJ. The role of sleep-related beliefs to improvement in early cognitive behavioral therapy for insomnia. *Cogn Behav Ther*. 2008;37(1):5-13.

<https://doi.org/10.24245/mim.v38iS1.7993>

Revisão sistemática sobre o uso de zolpidem para o tratamento de transtornos neurológicos

Dra. Ana Carolina Rodrigues Aguilar

ARTIGO RESUMIDO

Resumo elaborado pelo comitê científico da Mepharma Publishers | MP Grupo com base no artigo original: Zolpidem for the Treatment of Neurologic Disorders A Systematic Review Autores: Bomalaski MN, Claflin ES, Townsend W, Peterson MD. Fonte: JAMA Neurol 2017;74(9):1130-9.

Os autores iniciam o artigo ressaltando que o zolpidem é um hipnótico não benzodiazepínico amplamente utilizado no tratamento da insônia. Desde o final dos anos 1990, alguns relatos de casos apontaram melhoras da rigidez e da acinesia na doença de Parkinson, além de benefícios para a coordenação motora.

O zolpidem é uma imidazopiridina que age por agonismo ao complexo receptor gama-aminobutírico-A (GABA-A). Algumas áreas do cérebro são ricas desses receptores, como os gânglios da base e o estriado para o tálamo e córtex motor, o que pode explicar alguns dos outros efeitos observados com o zolpidem. Com isso, o zolpidem tem o potencial de restaurar a função cerebral em diversos transtornos neurológicos.

Assim, os autores realizaram a presente revisão sistemática com o objetivo de reunir os dados de literatura referentes ao uso do zolpidem no tratamento de distúrbios neurológicos além da insônia.

Médica neurologista.
Residência médica em Neurologia no Hospital de Base do Distrito Federal.
Residência médica em Medicina do Sono pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).
Mestre pelo Departamento de Psicobiologia da UNIFESP.
Membro titular da Academia Brasileira de Neurologia.
Material destinado exclusivamente a profissionais de saúde habilitados a prescrever e/ou dispensar medicamentos..

Recebido: 20 de Junho de 2022

Aceito: 20 de Julho de 2022

Correspondência
equipmedica@mpgrupo.com.br

Este artigo deve ser citado como:
Rodrigues Aguilar AC. Revisão sistemática sobre o uso de zolpidem para o tratamento de transtornos neurológicos. Med Int Méx. 2022; 38 (Supl. 1): S113-S116.

Os autores incluíram todos os estudos que avaliaram o uso do zolpidem em distúrbios neurológicos que não a insônia.

Foram incluídos 67 estudos, com a maioria deles abordando distúrbios do movimento (n = 31; sendo 10 de distonia, 6 de doença de Parkinson, 6 de paralisia supranuclear progressiva, 5 de catatonía, entre outros) ou alterações do nível de consciência (n = 22, sendo 10 de estado vegetativo, 8 de estado de consciência mínimo, entre outros). Os estudos restantes incluíram diversas outras alterações neurológicas, como acidente vascular cerebral (AVC), encefalopatia e outras. Entre eles, 31 foram de intervenção, 28 relatos de casos e 8 séries de casos.

A eficácia do zolpidem para alterações do nível de consciência foi mais bem demonstrada pelos estudos de intervenção. Em um dos maiores estudos, de 2009, o zolpidem se associou à melhora significativa da Escala JFK de Recuperação de Coma (JFK Coma Recovery Scale) em 1 de 15 pacientes (6,7%). Em outro grande estudo, de 2013, o mesmo ocorreu com 4 de 84 pacientes (4,8%). Em estudo aberto de 2013, 12 de 60 (20%) pacientes apresentaram melhora pela Escala JFK.

Considerando todos os estudos com pacientes com alteração do nível de consciência, os efeitos do zolpidem geralmente duraram entre 1,5 e 4 horas. Não foi observada tolerância ao medicamento, com um estudo de 2001 mostrando resposta mantida por mais de 10 anos.

Em relação às pesquisas sobre distúrbios do movimento, um estudo de 2012 mostrou melhora da distonia em 24% dos pacientes, em avaliação pela Escala de Distonia de Burke-Fahn-Marsden (melhoras de 27,8% dos indivíduos com distonia generalizada, de 31,0% dos pacientes com distonia em mãos, de 17,8% dos participantes com síndrome de Meige ou blefarospasmo; sem

melhora na distonia cervical). Em outro estudo, de 2010, foi observada melhora de 41% de pacientes com distonia.

Um estudo com pacientes com doença de Parkinson relatou melhora $\geq 20\%$ no componente motor da Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson, principalmente da expressão facial, rigidez, acinesia, bradicinesia, postura e marcha. Os efeitos do zolpidem duraram entre 2 e 12 horas, sendo mais frequente de 3 a 5 horas. Não houve tolerância significativa ao medicamento, com pacientes recebendo a mesma dose por anos, sem redução de seus efeitos.

Outros efeitos, não relacionados à função motora ou ao despertar, foram relatados, principalmente em uma série de casos ou relato de casos. Entre eles, destacam-se as melhoras do mutismo cerebral, da catatonía e da afasia após AVC.

Uma série de casos com pacientes com ataxia espinocerebelar mostrou melhora da marcha com o zolpidem. Um relato de caso mostrou melhoras da socialização e do vocabulário em paciente com transtorno do espectro autista com o zolpidem.

Estudos que utilizaram exame funcionais de neuroimagem (SPECT e PET) relataram melhoras da perfusão cerebral e da atividade metabólica, particularmente em áreas lesionadas ou de hipopatividade.

Um estudo de 2014 com 165 pacientes com alterações do nível de consciência observou melhora em todos os desfechos com o uso do zolpidem, em avaliação por SPECT e monitorização do estado cerebral nos indivíduos com lesões de golpe-contragolpe e naqueles com lesões expansivas. Por outro lado, não houve melhora nos pacientes com lesões de tronco.

Outro estudo com 23 pacientes com alterações neurológicas de diversas causas mostrou melhora da perfusão cerebral em áreas hipoativas no SPECT com o zolpidem em 40% dos indivíduos.

Os autores finalizam o artigo comentando que o zolpidem foi utilizado em diversos distúrbios neurológicos, com melhoras demonstradas na função motora e no despertar, particularmente nos distúrbios do movimento e alterações do nível de consciência.

Os efeitos foram frequentemente significativos, porém transitórios. Deve-se considerar que foram avaliados pacientes com condições de difícil tratamento e que, se responsivas, o zolpidem pode trazer benefícios à funcionalidade e à qualidade de vida.

As evidências publicadas até o momento são de qualidade limitada, tornando difícil fazer conclusões definitivas sobre os achados relatados, sendo necessários estudos adicionais. No entanto os pequenos estudos clínicos randomizados sugerem um efeito substancial do zolpidem no tratamento dos distúrbios neurológicos citados.

VISÃO DA ESPECIALISTA

Tratar doenças neurológicas é, na maioria dos casos, um grande desafio, em parte porque as lesões no sistema nervoso central não são seguidas por uma regeneração extensiva; além disso, a existência da barreira hematoencefálica impede que a maioria dos fármacos atinja o sistema nervoso central.¹ Cientistas ao redor do mundo estão em constante busca por desenvolver tratamentos para doenças neurológicas. Nas últimas décadas, avanços consideráveis foram feitos nesse sentido, porém grande parte dessas doenças ainda permanece sem opções de tratamentos padronizados.

Em um contexto em que poucas drogas curativas estão disponíveis para uso, estudos observacio-

nais e clínicos com drogas psicoativas seguras para determinadas finalidades são realizados, de modo a verificar a eficácia no tratamento de patologias diversas. Assim, ao longo dos últimos anos diversas drogas foram aprovadas para tratar patologias distintas daquelas para as quais foram criadas, estabelecendo, por exemplo, o uso do valproato no tratamento dos transtornos de humor e o emprego da pregabalina para síndromes dolorosas.² Seguindo essa linha, o artigo em tela revisa sistematicamente estudos que usaram zolpidem para tratar outros distúrbios neurológicos que não a insônia.

Entre eles, 67 artigos revisados observaram que especificamente o zolpidem tem sido utilizado nos tratamentos de distúrbios do movimento e condições que afetam o nível de consciência, mas também em outras alterações, como encefalopatias, acidente vascular cerebral, ataxias e síndromes demenciais.

Determinados distúrbios do movimento, como alguns subtipos de distonias, não possuem tratamento definido direcionado à sua patogênese. Atualmente as estratégias de tratamento sintomático, como a aplicação de toxina botulínica e a estimulação cerebral profunda, são as opções disponíveis mais efetivas para o alívio dos movimentos involuntários, porém com limitações na prática clínica, principalmente devido aos riscos, efeitos transitórios e à dificuldade de acesso.³⁻⁵

Devido ao potencial de ação do zolpidem nos receptores GABA-A, que são abundantes nas estruturas de saída dos gânglios da base, essa medicação vem sendo testada como possível estratégia de tratamento.^{6,7} Entre os 31 trabalhos revisados no artigo em questão, envolvendo distonias e outros distúrbios do movimento, os resultados foram, em geral, positivos, especialmente para distonias e doença de Parkinson, sem efeitos colaterais graves relatados. Contudo é importante ressaltar que não havia ensaios

randomizados controlados com amostras expressivas, além de que os pacientes selecionados estavam, geralmente, em uso de outras medicações.

Para os pacientes com comprometimento do estado de consciência, os resultados foram aparentemente menos expressivos, especialmente entre os que apresentavam lesões no tronco cerebral. Porém, considerando que para essas patologias existem pouquíssimos recursos terapêuticos, os resultados positivos encontrados em alguns pacientes podem ser considerados suficientes para suscitar a necessidade da realização de estudos clínicos maiores, utilizando escalas validadas para a avaliação de recuperação de coma.

Parte dos estudos revisados utilizaram exames de neuroimagem funcional (SPECT e PET) e apontaram melhoras da perfusão cerebral e da atividade metabólica, particularmente em áreas lesionadas ou de hipoatividade. Um estudo em particular evidenciou melhora em até 40% dos indivíduos estudados^{2,3}.

Não é possível, ainda, tirar conclusões definitivas em relação ao real efeito do zolpidem sobre as

doenças neurológicas mencionadas na revisão. Contudo os achados substanciais apontados são suficientes para suportarem a realização de estudos clínicos com amostras maiores, randomizados e controlados, que possam amparar definitivamente o uso da medicação como adjuvante no tratamento de determinadas patologias neurológicas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ballabh P, Braun A, Nedergaard M. The blood-brain barrier: an overview: structure, regulation, and clinical implications. *Neurobiol Dis.* 2004;16(1):1-13.
2. Ettinger AB, Argoff CE. Use of antiepileptic drugs for nonepileptic conditions: psychiatric disorders and chronic pain. *Neurotherapeutics.* 2007;4(1):75-83.
3. Jankovic J. Treatment of dystonia. *Lancet Neurol.* 2006;5(10):864-72.
4. Larson PS. Deep brain stimulation for movement disorders. *Neurotherapeutics.* 2014;11(3):465-74.
5. Rodrigues FB, Duarte GS, Prescott D, Ferreira J, Costa J. Deep brain stimulation for dystonia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;1:CD012405.
6. Chen L, Xie JX, Fung KS, Yung WH. Zolpidem modulates GABA(A) receptor function in subthalamic nucleus. *Neurosci Res.* 2007;58(1):77-85.
7. Abe K. Zolpidem therapy for movement disorders. *Recent Pat CNS Drug Discov.* 2008;3(1):55-60.

<https://doi.org/10.24245/mim.v38iS1.7996>

Eficácia e segurança do Zolpidem no tratamento do transtorno de insônia

Xiang T, Cai Y, Hong Z, Pan J.

ARTIGO RESUMIDO

Resumo de artigo elaborado pelo comitê científico do MP Grupo - Medpharma Publishers baseado no **artigo original**: Efficacy and safety of Zolpidem in the treatment of insomnia disorder for one month: a metaanalysis of a randomized controlled trial

Autores: Xiang T, Cai Y, Hong Z, Pan J.

Fonte: Sleep Med. 2021;87:250-6.

INTRODUÇÃO

Os autores iniciam o texto comentando como a insônia é uma preocupação cada vez maior. Um estudo realizado em dez países mostrou que 24% dos indivíduos apresentam sono ruim, enquanto na China 45,4% das pessoas demonstraram algum grau de insônia no último mês. Já nos EUA, 23,2% dos adultos também têm insônia.

Atualmente, a insônia é um dos transtornos do sono mais frequentes. Em geral, a prevalência desse transtorno é de 10,8 a 15,1%. Com frequência, os indivíduos com insônia apresentam outros distúrbios, como disfunção durante o dia, declínio cognitivo, problemas emocionais, entre outros, causando sobrecarga para os pacientes e familiares.

O tratamento da insônia inclui terapia cognitivo-comportamental, fisioterapia e terapia farmacológica. Anteriormente, os benzodiazepínicos foram utilizados no tratamento, porém eles se associam a declínio cognitivo, quedas, comprometimento da velocidade psicomotora,

Recebido: 20 de Junho de 2022

Aceito: 20 de Julho de 2022

Correspondência

equipemedica@mpgrupo.com.br

Este artigo deve ser citado como:

Xiang T, Cai Y, Hong Z, Pan J. Eficácia e segurança do Zolpidem no tratamento do transtorno de insônia. Med Int Méx. 2022; 38 (Supl. 1): S117-S120.

alteração da arquitetura do sono, dependência e insônia de rebote.

Atualmente, são preferíveis fármacos não benzodiazepínicos, como o zolpidem, entre outros. O zolpidem é um hipnótico de meia-vida curta da classe das imidazopiridinas. Ele é utilizado nos tratamentos da insônia transitória, da insônia crônica e da falta de sono. Esse fármaco é eficaz na redução da insônia, podendo melhorar a qualidade do sono.

Assim, os autores realizaram a presente revisão sistemática e metanálise de estudos randomizados e controlados para determinar a eficácia e a segurança do zolpidem, sobre as quais ainda havia preocupações, no tratamento da insônia em adultos por 1 mês.

MÉTODOS

Foram incluídos estudos randomizados e controlados que empregaram o zolpidem em monoterapia no tratamento da insônia primária, tendo o placebo como controle, e com duração de 1 mês.

O desfecho primário foi a mudança do tempo total de sono (TTS) e da latência do sono (tempo até o início do sono), condições avaliadas entre o começo do estudo e após 1 mês. O desfecho secundário foi a avaliação do tempo acordado depois do início do sono e a mudança da qualidade do sono observada por escala analógica visual (EAV). A avaliação de segurança foi realizada pela incidência de reações adversas.

RESULTADOS

Na pesquisa inicial, foram avaliados 1.262 estudos, dos quais seis foram incluídos por reunir os critérios de inclusão e exclusão, totalizando 1.068 indivíduos. Quatro estudos incluíram pacientes com idades até 65 anos, enquanto os

outros incluíram idosos. Segundo os critérios Cochrane, quatro estudos eram de alta qualidade e dois apresentavam qualidade incerta.

No geral, em comparação ao placebo, o zolpidem se associou ao aumento significativo do tempo total de sono ($p = 0,000$) após 1 mês de uso (**Figura 1**). Em relação à latência do sono, o zolpidem se relacionou à redução significativa da latência do sono, em comparação ao placebo ($p = 0,000$) (**Figura 2**).

Quanto aos desfechos secundários, observou-se que o zolpidem se associou à melhora da qualidade do sono avaliada pela EAV ($p = 0,0016$), em comparação ao placebo (**Figura 3**). Por outro lado, não houve diferenças significativas entre o zolpidem e o placebo quanto ao tempo acordado após o início do sono ($p = 0,106$).

Em relação à incidência de eventos adversos, não houve diferenças entre zolpidem e placebo para os principais sintomas, como cefaleia, fadiga, dispepsia, nasofaringite e dor abdominal, tanto em indivíduos idosos como naqueles não idosos.

CONCLUSÃO

Os autores concluem que o zolpidem é eficaz e seguro no tratamento da insônia por 1 mês.

Na prática clínica, o zolpidem é amplamente utilizado no tratamento do transtorno de insônia. O presente estudo mostrou que o zolpidem se associa às melhoras do tempo total de sono, da latência do sono e da qualidade do sono. De forma importante, não houve diferenças na incidência de eventos adversos entre o zolpidem e o placebo, independentemente de o grupo ser composto ou não por idosos.

Os achados de tal estudo são consistentes com outros de curto prazo que demonstraram a efi-

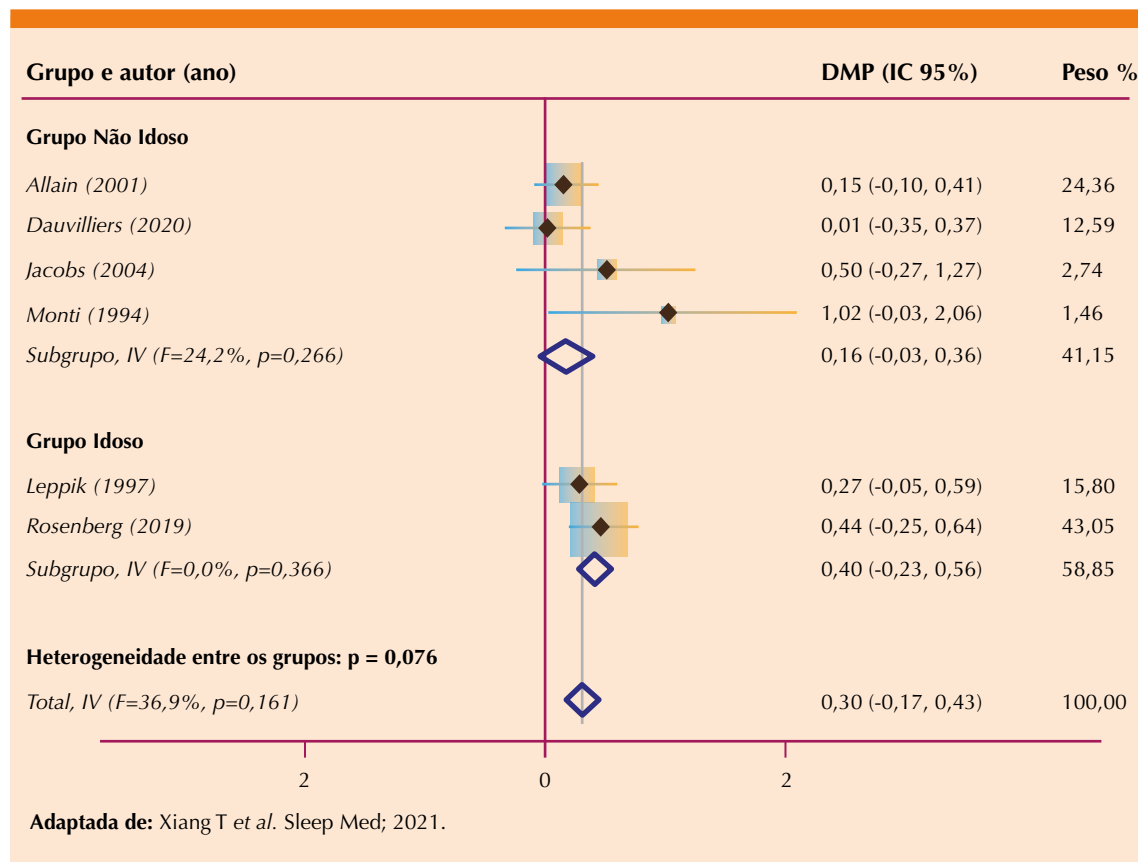


Figura 1. Melhora no tempo total de sono com zolpidem, em comparação ao placebo.

cácia do zolpidem, inclusive demonstrada em polissonografia.

Os autores destacam que uma vantagem da metanálise foi ter incluído estudos de

alta qualidade. Também ressaltam que, por avaliar o tratamento por 1 mês, a metanálise fornece uma referência para a abordagem da insônia com zolpidem por períodos mais prolongados.

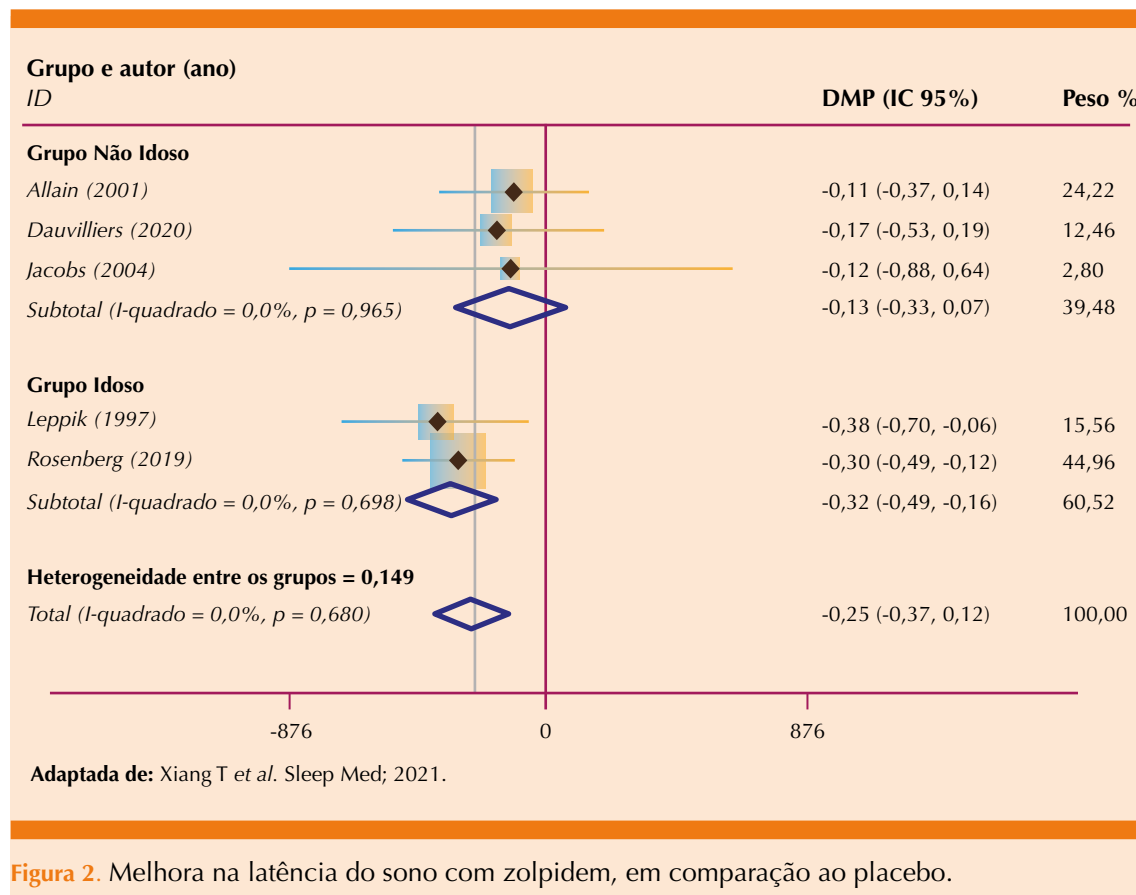


Figura 2. Melhora na latência do sono com zolpidem, em comparação ao placebo.

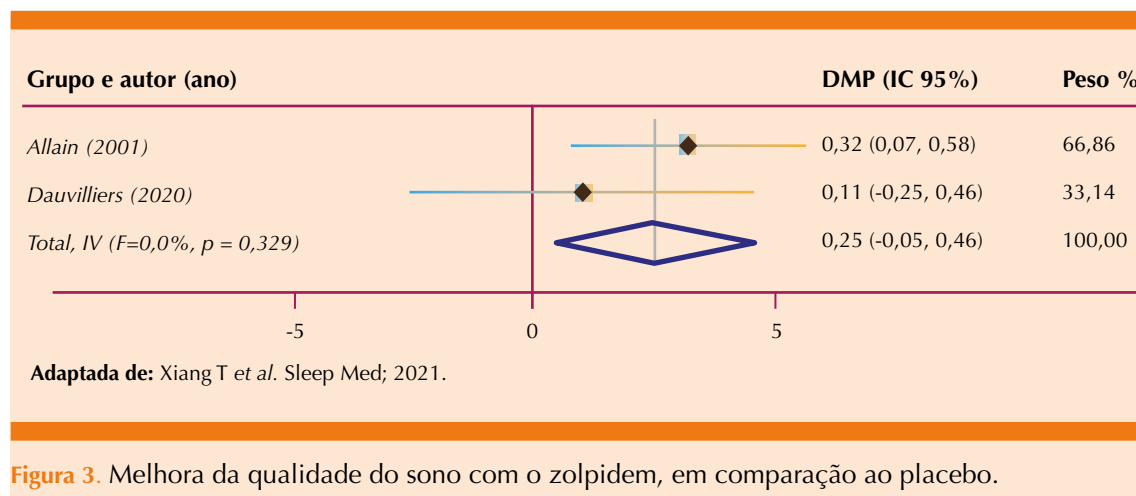


Figura 3. Melhora da qualidade do sono com o zolpidem, em comparação ao placebo.

Resultados de eficácia e segurança com Zolpidem

Consequências da Insônia crônica^{1,2}

- Maior taxa de mortalidade
- Maiores alterações de humor
- Maiores problemas de memória
- Menor concentração
- Menor libido
- Menor risco de TAG*
- Maior risco de doenças cardiovasculares
- Maior risco de HAS*
- Menor imunidade
- Maior massa corporal
- Maior risco de diabetes
- Menor coordenação motora e equilíbrio

Legendas:

*HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica

*TAG: Transtorno da Ansiedade Generalizada

Recebido: 20 de Junho de 2022

Aceito: 20 de Julho de 2022

Correspondência

equipemedica@mpgrupo.com.br

Este artigo deve ser citado como:
Resultados de eficácia e segurança com Zolpidem. Med Int Méx. 2022; 38 (Supl. 1): S121-S123.

Prevalência¹

1 em cada 3 brasileiros apresentam insônia em avaliação com polissonografia.

ZOLPIDEM EM NÚMEROS: DADOS DE EFICÁCIA E SEGURANÇA

Eficácia⁴

Zolpidem se associa a menores despertares durante o sono.

Eficaz em idosos⁵

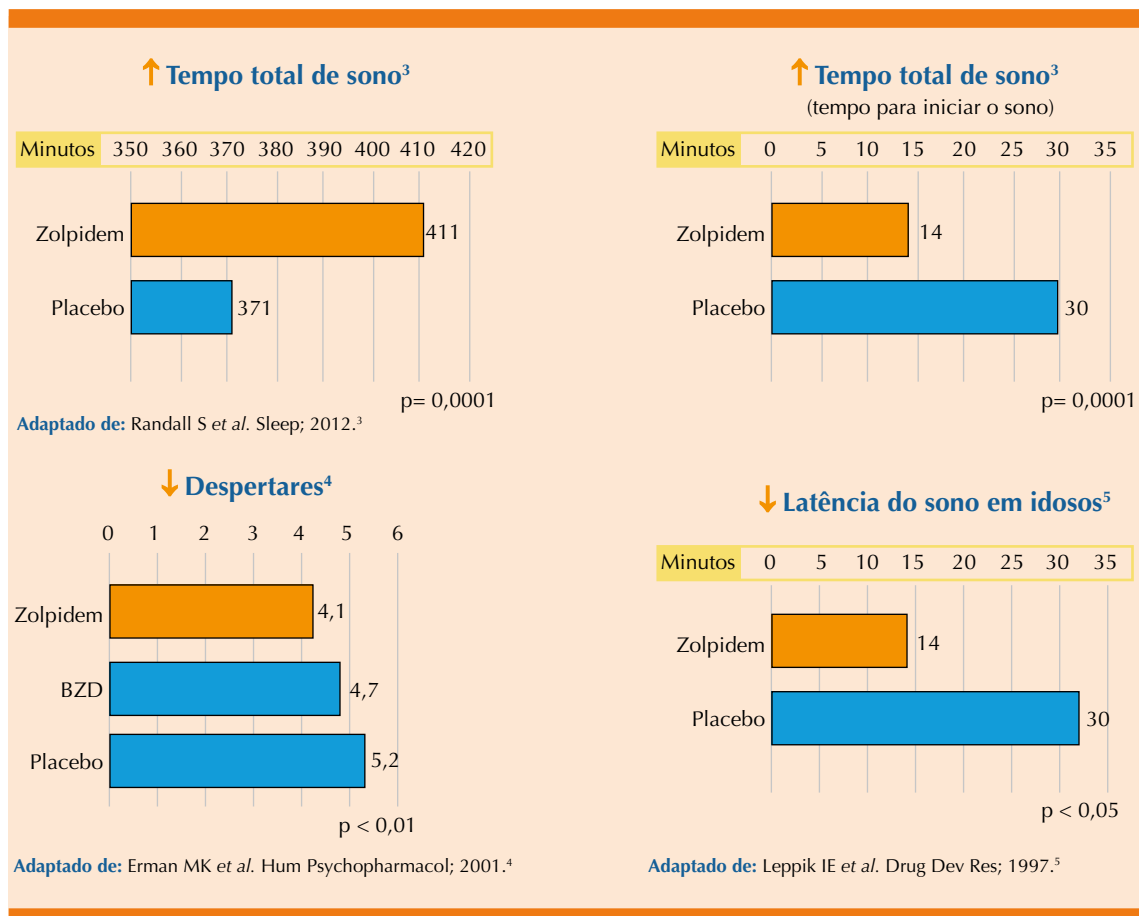
Menor latência do sono e maior tempo total de sono.

RESULTADOS

EFICÁCIA

O zolpidem é efetivo no tratamento contínuo da insônia, apresenta rápido início de ação, bem como efeitos residuais e rebote mínimos. Zolpidem aumenta os estágios 2 e 3 do sono, melhora a qualidade e diminui a latência do início do sono. Além disso, o fármaco melhora positivamente a duração total do sono e diminui os despertares noturnos. Dados de estudos demonstram melhora as funções do sono em comparação ao placebo, com segurança satisfatória⁷.

Em estudos clínicos com mais de 3.000 pacientes que fizeram uso do zolpidem, somente em caso



de necessidade, pesquisadores demonstraram que a estratégia é efetiva e bem tolerada. Os resultados indicaram não haver tendência de aumento do uso do fármaco, por tolerância, ao longo do tempo⁸.

Zolpidem não apresenta diferenças significativas de ação por gênero. A molécula aumentou significativamente a eficiência do sono e reduziu a latência do sono e a vigília após o início do sono, sem diferenças entre mulheres e homens e sem diminuição da eficácia durante o período de estudo. Em Teste das Latências Múltiplas do Sono (TLMS), realizado no dia seguinte, não houve sedação residual identificada tanto em mulheres quanto em homens⁹.

SEGURANÇA

Uma metanálise mostrou que os efeitos adversos do zolpidem geralmente são semelhantes aos dos grupos placebo, tanto em não idosos como em idosos, não apresentando diferenças estatísticas significativas⁶. Apenas cefaleia foi mais frequente no grupo zolpidem do que no grupo placebo em ambas as populações avaliadas⁶.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Castro LS, Poyares D, Leger D, Bittencourt L, Tufik S. Objective Prevalence of Insomnia in the Sao Paulo, Brazil Epidemiologic Sleep Study. *Ann Neurol*. 2013;74(4):537-46.
2. Pigeon WR. Diagnosis, prevalence, pathways, consequences & treatment of insomnia. *Indian J Med Res*. 2010;131:321-32.
3. Randall S, Roehrs TA, Roth T. Efficacy of eight months of nightly zolpidem: a prospective placebo-controlled study. *Sleep*. 2012;35(11):1551-7.
4. Erman MK, Erwin CW, Gengo FM, Jamieson AO, Lemmi H, Mahowald MW, et al. Comparative efficacy of zolpidem and temazepam in transient insomnia. *Hum Psychopharmacol*. 2001;16(2):169-76.
5. Leppik IE, Roth-Schechter GB, Gray GW, Cohn MA, Owens D. Double-blind, placebo-controlled comparison of zolpidem, triazolam, and temazepam in elderly patients with insomnia. *Drug Dev Res*. 1997;40(3):230-8.
6. Xiang T, Cai Y, Hong Z, Pan J. Efficacy and safety of Zolpidem in the treatment of insomnia disorder for one month: a meta-analysis of a randomized controlled trial. *Sleep Med*. 2021;87:250-6.
7. Buscemi N, Vandermeer B, Friesen C, et al. Manifestations and management of chronic insomnia in adults. *Evid Rep Technol Assess*. 2005;125:1-10.
8. Hajak G, Geisler P. Experience with zolpidem "as needed" in primary care settings. *CNS Drugs* 2004;18(1):35-40.
9. Roehrs TA, Roth T. Gender differences in the efficacy and safety of chronic nightly zolpidem. *J Clin Sleep Med*. 2016;12(3):319-325.

Razões para Prescrição: Levodopa & Pramipexol no Tratamento da Doença de Parkinson

Dr. Egberto Reis Barbosa

INTRODUÇÃO

A doença de Parkinson (DP), descrita por James Parkinson em 1817, é uma degeneração progressiva de neurônios do sistema nervoso central e periférico que acomete principalmente sistemas motores. No entanto manifestações não motoras, como distúrbios cognitivos, psiquiátricos, autonômicos e sensoriais, como hiposmia e dor, podem estar também presentes¹.

A DP é a segunda doença neurodegenerativa mais frequente, com prevalência variando na população em geral e se mantendo entre 102 e 190 casos a cada 100 mil habitantes nos países ocidentais¹. Acomete ambos os sexos, sendo um pouco mais frequente em homens.

A DP inicia-se geralmente após os 50 anos e chega a atingir 2% da população com idade superior a 65 anos². Os casos que se iniciam antes dos 40 anos são considerados como DP de início precoce, enquanto aqueles que ocorrem antes dos 21 anos são denominados DP juvenil. De 1900 a 2015, o número de casos dobrou para mais de 6 milhões de indivíduos afetados, sobretudo devido ao envelhecimento da população. Pela mesma razão, a projeção é de que, em 2040, 12,9 milhões de pessoas serão portadoras da moléstia².

A DP é uma doença complexa que se apresenta com um amplo espectro de manifestações motoras e não motoras e em faixas etárias variadas, de forma que as estratégias de tratamento devem ser adequadas individualmente³. A terapia sintomática da DP tem como objetivo controlar

Livre-Docente do Departamento de Neurologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Recebido: 20 de Junho de 2022

Aceito: 20 de Julho de 2022

Correspondência
equipemedica@mpgrupo.com.br

Este artigo deve ser citado como:
Reis Barbosa E. Razões para Prescrição: Levodopa & Pramipexol no Tratamento da Doença de Parkinson. Med Int Méx. 2022; 38 (Supl. 1): S124-S129.

as manifestações clínicas a partir de intervenções sobre as anormalidades bioquímicas típicas da moléstia. A mais relevante delas é a redução dopaminérgica no striatum, seguida pelo aumento colinérgico nesta região dos núcleos da base. Portanto, as principais drogas utilizadas no tratamento da DP têm como mecanismo básico de ação o aumento da disponibilidade de dopamina e a redução da atividade colinérgica no striatum. As principais drogas disponíveis para o tratamento da DP são: a levodopa, os agonistas dopaminérgicos, os inibidores da catecol-orto-metiltransferase, os inibidores da monoaminoxidase B, a amantadina e os anti-colinérgicos³.

LEVODOPA

A introdução da levodopa (LD) nos anos de 1960 representou um grande avanço no manejo da doença de Parkinson. O tratamento com LD associado a inibidores periféricos de dopa-decarboxilase, que inibem a transformação periférica de LD em dopamina, oferece benefício significativo para a maioria dos pacientes portadores de DP. **Esses inibidores enzimáticos são a benserazida (mais largamente utilizada em nosso meio) e a carbidopa.** Em estágios mais avançados da DP surgem complicações motoras e não motoras relacionadas à reposição dopaminérgica. As principais são flutuações motoras, discinesias e transtornos psiquiátricos^{2,3}.

Razões para Indicar Levodopa e Orientações para o seu Uso Racional³⁻¹⁰

1. O uso da LD contribui significativamente para melhora do desempenho motor essencial para as atividades diárias básicas: caminhar, vestir-se, cuidados com higiene, dirigir e outras^{4,5}.
2. Conseqüentemente, o uso da levodopa permite ao indivíduo manter sua inde-

pendência, de maneira que favorece a continuidade de suas atividades profissionais e as manutenções do emprego e da qualidade de vida⁴.

3. Pacientes em fases iniciais da DP podem ser tratados com drogas menos potentes que a LD, mas, em fases mais avançadas da evolução da moléstia, todos os pacientes acabam por necessitar dos benefícios incomparáveis da LD⁴⁻⁷.
4. Alguns autores advogam que a LD deve ser usada mesmo em fases iniciais da DP, apesar do risco de aparecimento de flutuações motoras e discinesias⁵. Os principais argumentos são que a LD não é tóxica para o cérebro e a causa das complicações motoras não é a LD propriamente. Realmente há evidências de que as discinesias se correlacionam com a gravidade e a duração, e não com o tempo de terapia com LD. Além disso, há o argumento de que o uso inicial da LD pode oferecer para o paciente melhor qualidade de vida desde o início do tratamento⁵.
5. Breves comentários sobre dois estudos seminais que abordam o uso precoce de LD são pertinentes. O primeiro deles, o ELLDOPA, foi um estudo controlado com objetivo de avaliar o efeito da LD sobre a evolução da doença⁶. Os resultados mostraram que os pacientes tratados apresentavam clinicamente menor taxa de progressão da doença quando comparados com o grupo placebo, com efeito dose-dependente. Em que pese a discordância entre a evolução clínica e os dados de neuroimagem funcional que evidenciavam o contrário na avaliação global dos resultados, concluiu-se que a LD não exercia nenhum efeito tóxico. Outro estudo, mais recente, com o acrônimo LEAP,

usando metodologia de delayed-start, buscou também avaliar se o tratamento precoce com LD modificava a evolução da doença⁷. Os resultados mostraram que a LD usada precocemente não interfere na evolução da moléstia e, portanto, não tem nenhum efeito favorável ou tóxico.

6. Para pacientes com DP instalada depois dos 60 anos o risco de desenvolvimento de discinesias induzidas por LD declina progressivamente. Portanto, para essa faixa etária a indicação de tratamento inicial com LD é a recomendação preconizada pela maioria dos recentes guidelines para estratégias terapêuticas na DP⁸⁻¹⁰.
7. As preparações de LD de liberação imediata são mais adequadas do que as de liberação lenta para uso em fases iniciais da DP, e doses menores dessa droga reduzem o risco de aparecimento de efeitos adversos em longo prazo.
8. Os pacientes devem ser orientados quanto à interferência da ingestão de alimentos, especialmente aqueles com alto teor de proteínas, sobre a absorção da LD. Devem saber, então, que a medicação deve ser tomada distante das refeições. Entretanto, em fases iniciais da doença, essa interferência é mínima³.
9. Considerando que a LD é a droga mais efetiva no tratamento da DP, ajustes na sua administração ainda são a forma mais adequada para contornar as complicações motoras da fase avançada da DP. Dessa forma, preparações de liberação rápida da LD podem ser úteis para controlar o retardo de efeito da medicação (delayed-on). A redução da duração do efeito da LD (wearing-off) pode ser aliviada com

doses mais frequentes e intervalos mais curtos ou com o emprego de preparações de efeito mais duradouro, que podem ser úteis também para aliviar períodos off noturnos ou logo no início da manhã. **Outra estratégia para controlar o wearing-off é a associação de LD com pramipexol ou outro AD, o que potencializa a atividade dopaminérgica¹⁰.**

10. As discinesias, sejam de pico ou de fim de efeito, induzidas por LD, também podem ser minimizadas por ajustes adequados das doses e dos horários da medicação. A associação da amantadina à LD pode ser diminuir a intensidade das discinesias de pico de dose⁸.

Inibidores Enzimáticos que Potencializam o Efeito da LD

Inibidores de Monoaminoxidase B (IMAO-B)

Grande parte das MAOs no cérebro são do tipo B e ali desempenham papel relevante na degradação de monoaminas, como a dopamina. Há três IMAOs-B disponíveis para o tratamento da DP: a selegilina, a rasagilina e a safinamida. Embora selegilina e rasagilina sejam mais frequentemente usadas em fases iniciais da DP, esses IMAOs podem ser também úteis em fases mais avançadas da DP. A safinamida é um novo IMAO de terceira geração que, pela sua atividade antitiglutamatérgica, semelhante à da amantadina, pode ser usada para prolongar a fase on em pacientes com flutuações motoras sem provocar agravamento acentuado de discinesias induzidas pela LD¹¹.

Inibidores de Catecol-Orto-Metiltransferase (ICOMT)

Para potencializar o efeito da LD, além de provocar o bloqueio periférico da dopa-des-

carboxilase, como fazem a benserazida e a carbidopa, é possível empregar outro recurso para bloqueio de enzimas degradadoras: a inibição da ortometilação da LD, feita pela COMT pelos inibidores dessa enzima, os ICOMT. A entacapona (o único ICOMT disponível no Brasil) inibe a COMT periféricamente, e a tolcapona promove inibições periférica e central. A opicapona é um ICOMT de nova geração que, diferentemente dos anteriores, pode administrado em dose única diária. Essas drogas só atuam como antiparkinsonianos se associadas à LD, e sua principal indicação é para controlar a redução de duração de efeito da LD (wearing-off)^{9,10}.

Agonistas Dopaminérgicos

Os agonistas dopaminérgicos (ADs) são drogas que estimulam diretamente os receptores dopaminérgicos. Há duas subclasses de ADs: os derivados do ergot (ergolíneos) e os não ergolíneos. Os ergolíneos são: a bromocriptina, a lisurida, a pergolida e a cabergolina. Os ergolíneos foram os primeiros ADs usados por via oral para tratamento da DP, mas à medida que foram constatados efeitos colaterais graves decorrentes do seu emprego, como fibroses retroperitoneal, pulmonar e de válvulas cardíacas, o seu uso foi sendo progressivamente abandonado. Os não ergolíneos, na sua maioria de introdução mais recente no tratamento da DP, são: o pramipexol, o ropinirol, a rotigotina (usada em forma de adesiva para absorção transdérmica) e o piribedil. Além desses, há ainda a apomorfina (não disponível no Brasil), o mais antigo de todos, que é usada por via subcutânea como droga de resgate de períodos off e de forma endovenosa, em infusão contínua, para pacientes em fase avançada da DP, com flutuações motoras e discinesias incontroláveis. Atualmente os não ergolíneos utilizados em nosso país para tratamento da DP são o pramipexol e a rotigotina³.

Razões para Indicação de Pramipexol e Orientações para seu Uso Racional^{9,10,12-15}

1. Em fase inicial da DP qualquer dos agentes antiparkinsonianos relacionados anteriormente, exceto os ICOMT, cuja ação depende da associação com LD, podem ser usados. Entretanto a potência de efeito do pramipexol é superior à dos demais, exceto na comparação com LD⁹.
2. Uma das vantagens dos usos do pramipexol e outros ADs na fase inicial da DP, quando a incapacidade motora é leve à moderada, é prevenir o aparecimento de flutuações motoras e discinesias relacionadas principalmente à LD. Pacientes podem ser mantidos em monoterapia com AD por até mais de 3 anos¹². Todavia todos os pacientes acabam por necessitar dos benefícios adicionais da LD em fases mais avançadas da evolução de sua moléstia, conforme mencionado anteriormente.
3. O menor risco para induzir flutuações motoras e discinesias atribuídas ao pramipexol está relacionado à meia-vida mais longa dessa droga, comparada com a da LD, o que implica em estimulação mais tônica dos receptores dopaminérgicos¹⁰.
4. O uso do pramipexol, assim como de outros ADs não ergolíneos, não envolve o risco de efeitos colaterais graves, como fibroses retroperitoneal, pulmonar ou de válvulas cardíacas, que podem ocorrer com o uso em longo prazo dos ADs derivados do ergot¹².
5. Pacientes com DP e síndrome das pernas inquietas podem se beneficiar duplamente do uso do pramipexol, que é reconhecidamente efetivo para o tratamento dessa condição¹³.

6. Ao introduzir o pramipexol ou outro AD no tratamento da DP, o médico deve alertar o paciente quanto ao risco de aparecimento de sonolência diurna, que geralmente é transitória, mas pode persistir. Outro alerta que precisa ser feito é quanto à possibilidade de surgir algum tipo de descontrole de impulso, como, por exemplo, para jogos, sexo, compras ou mesmo para comer. Pacientes de sexo masculino, mais jovens e com antecedentes de alguma adição, como a drogas ilícitas ou álcool, têm maior risco de desenvolverem transtorno de impulso com o uso de pramipexol¹⁴.
7. Considerando que pacientes mais jovens (< 60 anos) e especialmente do sexo feminino estão sob maior risco de desenvolverem flutuações motoras e discinesias, há uma preferência para o uso de pramipexol ou outros ADs nesse grupo de parkinsonianos¹⁵.
8. **Nas fases avançadas da evolução da DP o uso de pramipexol associado à LD pode ser útil no controle das flutuações motoras e discinesias que geralmente estão presentes¹⁴.**
9. Embora pacientes mais idosos sejam mais vulneráveis a efeitos adversos psiquiátricos provocados pelo pramipexol, o seu uso não é totalmente vetado para essa faixa etária. Pacientes desse grupo, selecionados de acordo com seu estado cognitivo, podem também se beneficiar da utilização dessa droga¹⁶.
10. O pramipexol e os ADs de modo geral podem ser usados em associação com qualquer das outras medicações empregadas no tratamento da DP. No entanto, em pacientes mais idosos, especialmente

acima de 70 anos, e/ou com sinais de declínio cognitivo a associação de várias drogas de ação antiparkinsoniana aumenta o risco de complicações psiquiátricas, tais como delírios e alucinações¹⁵.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Schrag A. Epidemiology of movement disorders. In: Jankovic J, Tolosa E. Parkinson's disease and movement disorders. Baltimore, MD: Lippincott; 2007. pp. 50-52.
2. Poewe W, Seppi K, Tanner CM, Halliday GM, Brundin P, Volkman J, et al. Parkinson disease. Nat Rev Dis Primers. 2017 Mar 23;3:17013.
3. Barbosa ER, Limongi JCP, Chien HF et al. How do I treat Parkinson's disease? Arq Neuropsiquiatr (in press).
4. Rajput AH. Levodopa prolongs life expectancy and is non-toxic to substantia nigra. Parkinsonism Relat Disord. 2001;8(2):95-100.
5. Paolini Paoletti F, Tambasco N, Parnetti L. Levodopa treatment in Parkinson's disease: earlier or later? Ann Transl Med. 2019;7(Suppl 6):S189.
6. Fahn S, Oakes D, Shoulson I, Kieburtz K, Rudolph A, Lang A, et al.; Parkinson Study Group. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. N Engl J Med. 2004 Dec 9;351(24):2498-508.
7. Verschuur CVM, Suwijn SR, Boel JA, Post B, Bloem BR, van Hilten JJ, et al.; LEAP Study Group. Randomized delayed-start trial of levodopa in Parkinson's disease. N Engl J Med. 2019;380(4):315-24.
8. Grimes D, Fitzpatrick M, Gordon J. Canadian guideline for Parkinson disease. CMAJ 2019;191(36):E989-1004.
9. Pringsheim T, Day GS, Smith DB, Rae-Grant A, Licking N, Armstrong MJ, et al.; Guideline Subcommittee of the AAN. Dopaminergic Therapy for Motor Symptoms in Early Parkinson Disease Practice Guideline Summary: A Report of the AAN Guideline Subcommittee. Neurology. 2021 Nov 16;97(20):942-57.
10. Saba RA, Maia DP, Cardoso FEC, Borges V, F Andrade LA, Ferraz HB, et al. Guidelines for Parkinson's disease treatment: consensus from the Movement Disorders Scientific Department of the Brazilian Academy of Neurology - motor symptoms. Arq Neuropsiquiatr. 2022 Mar;80(3):316-29.
11. Schapira AH, Fox SH, Hauser RA, Jankovic J, Jost WH, Kenney C, et al. Assessment of Safety and Efficacy of Safinamide as a Levodopa Adjunct in Patients With Parkinson Disease and Motor Fluctuations: A Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol. 2017 Feb 1;74(2):216-24.
12. PD Med Collaborative Group, Gray R, Ives N, Rick C, Patel S, Gray A, Jenkinson C, et al. Long-term effectiveness of dopamine agonists and monoamine oxidase B inhibitors compared with levodopa as initial

- treatment for Parkinson's disease (PD MED): a large, open-label, pragmatic randomised trial. *Lancet*. 2014 Sep 27;384(9949):1196-205. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60683-8. Epub 2014 Jun 11. Erratum in: *Lancet*. 2014 Sep 27;384(9949):1186.
13. Whitton AE, Reinen JM, Slifstein M, Ang YS, McGrath PJ, Iosifescu DV, et al. Baseline reward processing and ventrostriatal dopamine function are associated with pramipexole response in depression. *Brain*. 2020 Feb 1;143(2):701-10.
 14. Hauser RA, Schapira AH, Rascol O, Barone P, Mizuno Y, Salin L, et al. Randomized, double-blind, multicenter evaluation of pramipexole extended release once daily in early Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2010 Nov 15;25(15):2542-9.
 15. Jankovic J, Tan EK. Parkinson's disease: etiopathogenesis and treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020 Aug;91(8):795-808.
 16. Latt MD, Lewis S, Zekry O, Fung VSC. Factors to Consider in the Selection of Dopamine Agonists for Older Persons with Parkinson's Disease. *Drugs Aging*. 2019 Mar;36(3):189-202.

<https://doi.org/10.24245/mim.v38iS1.7999>

Aripiprazol no contexto do tratamento do transtorno bipolar

Dr. Amaury Cantilino

SOBRE O ARIPIPRAZOL

Desde o seu surgimento, o aripiprazol está substituindo, em certa medida, os antipsicóticos de primeira geração devido ao seu perfil aprimorado de efeitos colaterais. A regulação da neurotransmissão da dopamina com o aripiprazol resultou na diminuição dos efeitos colaterais motores e metabólicos em comparação com outros medicamentos antipsicóticos típicos e atípicos, tornando-o uma alternativa válida para pacientes que se apresentam com efeitos colaterais persistentes ou baixa eficácia do medicamento atual. **Ele demonstrou diminuir as taxas de hospitalização psiquiátrica, reduzir os sintomas de discinesia tardia, melhorar a função cognitiva e diminuir os fatores de risco cardiovascular, as concentrações plasmáticas de lipídios e a prolactina.**¹

O aripiprazol, um antipsicótico derivado da quinolinona, é um agonista parcial dos receptores D2 e 5HT-1a e um antagonista do receptor 5HT-2a. Possui alta afinidade pelos receptores D2, D3, 5HT-1a e 5HT2a e afinidade moderada pelos receptores D4, 5HT-2c, 5-HT7, alfa-1 adrenérgicos e H1. Ele não tem afinidade pelos receptores muscarínicos nas doses recomendadas. Estabiliza a dopamina e a serotonina no núcleo accumbens, na área tegmental ventral e no córtex frontal. Além disso, demonstra seletividade funcional nas vias de sinalização intracelular, exigindo uma taxa de ocupação superior a 90% nos receptores D2 para serem clinicamente ativos, não produzindo tantos sintomas extrapiramidais.¹

O aripiprazol atuará como antagonista funcional em áreas de alta dopamina, como a via mesolímbica, enquanto permanece inativo em regiões com dopamina normal, como as vias nigroestriatal e tuberoinfundibular.

Doutor em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento pela Universidade Federal de Pernambuco. Idealizador da página do Instagram @novospaperspsiquiatria

Material destinado exclusivamente a profissionais de saúde habilitados a prescrever e/ou dispensar medicamentos.

Recebido: 20 de Junho de 2022

Aceito: 20 de Julho de 2022

Correspondência
equipemedica@mpgrupo.com.br

Este artigo deve ser citado como:
Cantilino A. Aripiprazol no contexto do tratamento do transtorno bipolar. Med Int Méx. 2022; 38 (Supl. 1): S130-S134.

O seu agonismo parcial nos receptores D2 pode ser responsável pelo manejo eficaz dos sintomas psicóticos e cognitivos. Ademais, mostrou ter efeitos mais seletivos na via dopaminérgica mesolímbica do que o haloperidol e a olanzapina.¹

ARIPIPRAZOL NO TRANSTORNO BIPOLAR

Em uma incursão pelo Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT), o aripiprazol aparece como opção terapêutica sobretudo na mania e no tratamento de manutenção. Vejamos:

Para a mania são consideradas de primeira linha as seguintes medicações em monoterapia: lítio, quetiapina, divalproex, asenapina, aripiprazol, paliperidona (doses > 6 mg), risperidona e cariprazina. Aproximadamente 50% dos pacientes responderão à monoterapia com melhora significativa dos sintomas maníacos dentro de 3-4 semanas.²

A terapia combinada com os antipsicóticos atípicos quetiapina, aripiprazol, risperidona ou asenapina em associação com lítio ou divalproato também é recomendada como opção de tratamento de primeira linha, com maior eficácia do que a monoterapia com lítio ou divalproex, especialmente naqueles com índice de gravidade mais alto.²

Os sintomas depressivos ocorrem juntamente com a mania em 10% a 30% dos casos, com estudos sugerindo que características mistas são indicativas de um curso mais grave e incapacitante, bem como de uma maior taxa de suicídio. Evidências apoiam a preferência por uso de antipsicóticos atípicos e divalproex nesses casos, com terapia combinada frequentemente necessária. Medicações como asenapina, aripiprazol, olanzapina e ziprasidona demonstraram ser igualmente eficazes no tratamento de sintomas maníacos em pessoas com mania clássica, bem

como em casos de mania mista ou em pacientes maníacos com características mistas.²

Já no tratamento de manutenção, lítio, quetiapina, divalproex e lamotrigina, todos em monoterapia, têm a melhor combinação de números de ensaios e experiência clínica para apoiar seu uso como terapias de primeira linha. Dados recentes sugerem que a asenapina é eficaz na prevenção de episódios maníacos e depressivos e, portanto, é recomendada como tratamento de primeira linha. Finalmente, o aripiprazol oral também é recomendado como monoterapia de primeira linha devido à sua eficácia na prevenção principalmente de episódios maníacos, bem como pelo seu perfil de segurança e tolerabilidade.²

Os autores ainda citam que terapias combinadas adicionais classificadas como primeira linha incluem terapia adjuvante de quetiapina com lítio/divalproex, que demonstrou eficácia na prevenção de qualquer humor, episódio maníaco ou depressivo. O aripiprazol em associação com lítio/divalproex também deve ser considerado como uma opção de primeira linha.²

Uma importante revisão sistemática e metanálise visou a consolidar as evidências dos ensaios clínicos randomizados da mais alta qualidade publicados até julho de 2021. As taxas de novos episódios de humor com tratamentos de teste versus os de referência (placebo ou agente ativo alternativo) foram comparadas por metanálise de efeitos aleatórios. O índice de polaridade foi calculado para cada tipo de tratamento. Ensaios elegíveis envolveram ≥ 6 meses de acompanhamento de manutenção. Dos relatórios identificados, 22 preencheram os critérios de elegibilidade do estudo e envolveram 7.773 indivíduos estabilizados por 1-12 semanas e acompanhados por 24-104 semanas. A monoterapia em geral (incluindo lítio, anticonvulsivantes estabilizadores do

humor e antipsicóticos de segunda geração) foi mais eficaz na prevenção de novos episódios do que o placebo (odds ratio, OR = 0,42; intervalo de confiança de 95%, IC = 0,34-0,51). Foi observado um risco significativamente menor de novos episódios com os seguintes medicamentos individuais: aripiprazol, asenapina, lítio, olanzapina, quetiapina e risperidona de ação prolongada (ORs variaram de 0,19- 0,46). Ao adicionar aripiprazol, divalproex, quetiapina ou olanzapina/ risperidona ao lítio ou a um anticonvulsivante, observou-se mais eficácia em comparação com monoterapia de lítio ou anticonvulsivante estabilizador do humor (OR = 0,37; IC 95% 0,25-0,55).³

TOLERABILIDADE E SEGURANÇA IMPORTAM

Uma pesquisa on-line, transversal, examinou as experiências de pessoas que vivem com transtorno bipolar com histórico de uso recente de antipsicóticos. Indivíduos da amostra tinham idade média de 43 anos e 60% eram do sexo feminino. Quase todos os participantes (98%) experimentaram efeitos colaterais dos antipsicóticos. Efeitos colaterais autorrelatados comuns foram: sensação de sonolência ou cansaço (83%), falta de emoção (79%), ansiedade (79%), boca seca (76%) e ganho de peso (76%). O ganho de peso foi citado como o efeito colateral mais incômodo, classificado pela maioria dos participantes (68%) como “muito” ou “extremamente incômodo”. A razão mais comumente relatada para interromper o uso do antipsicótico foi não gostar de efeitos colaterais (48%). As reações indesejadas com maior probabilidade de levar à interrupção ou redução do tratamento com antipsicóticos incluíram: sentir-se como um “zumbi” (29%), sentir-se sonolento ou cansado (25%) e ganho de peso (24%). Os resultados destacam a necessidade predominante não atendida de medicações com perfis de risco-benefício mais favoráveis.⁴

Embora os antipsicóticos de segunda geração tenham menor risco de sintomas extrapiramidais do que os de primeira geração, muitos antipsicóticos atípicos estão associados ao ganho de peso clinicamente significativo (GPCS) e ao aumento dos riscos de efeitos cardiometabólicos, incluindo diabetes e doenças cardiovasculares. Tanto o tratamento da esquizofrenia quanto o do transtorno bipolar têm sido associados ao risco de obesidade por várias razões, incluindo fatores genéticos e de estilo de vida, que atuam independentemente dos efeitos da medicação. Além disso, quando tratados com os atípicos, até 50% dos pacientes podem apresentar GPCS \geq 7% do seu peso corporal basal. Vale ressaltar que o GPCS é ainda mais comum em pacientes que estão iniciando o tratamento com antipsicóticos pela primeira vez (até 70%) e naqueles que estão abaixo do peso ou no peso normal no momento do início da terapia (até 55%). O ganho de peso associado a antipsicóticos começa durante as primeiras semanas de tratamento e pode continuar durante a terapia em longo prazo. Além disso, relatos de desregulação metabólica durante o tratamento com alguns antipsicóticos, incluindo hiperglicemia incidente, diabetes mellitus, cetoacidose diabética e dislipidemia, apoiam uma ligação entre a abordagem farmacológica e as sequelas cardiometabólicas.⁵

Uma análise do mundo real avaliou mais de 17 mil pacientes com transtorno bipolar e esquizofrenia, todos em uso de antipsicóticos atípicos. Dos indivíduos com GPCS e que descontinuaram o tratamento, aproximadamente 75% não retornaram ao peso de base durante o acompanhamento. Entre aqueles sem condições cardiometabólicas antes do antipsicótico e que tinham esquizofrenia ou transtorno bipolar, 14,7% e 11,3%, respectivamente, desenvolveram uma ou mais condições ao longo de 12 meses pós-índice (como hipercolesterolemia, DM, IAM etc). A incidência foi geralmente mais alta entre aqueles que estavam com sobrepeso/

obesidade no início do estudo e os que experimentaram GPCS.⁵

Segundo Cuomo et al., comparado aos antipsicóticos de primeira geração, e de forma semelhante à maioria dos antipsicóticos de segunda geração, o aripiprazol apresenta menor propensão a efeitos colaterais extrapiramidais e maior segurança cardiovascular. Diante do contexto retratado nos três últimos parágrafos, porém, mais importante ainda é a afirmação dos autores de que, comparado a muitos outros antipsicóticos atípicos, **o aripiprazol tem um perfil de tolerabilidade relativamente favorável, com menores riscos de ganho de peso, dislipidemia, diabetes e hiperprolactinemia.**⁶

Como a hipótese de que a obesidade e os resultados metabólicos adversos em pacientes com doença mental grave são clinicamente significativos, mas potencialmente evitáveis, Siskind et al. procuraram artigos que relatavam alterações de peso e metabólicas após a troca de antipsicótico versus permanência no antipsicótico anterior. Os estudos foram, então, metanalisados entre e dentro do grupo.⁷

Dos 61 estudos identificados, 59 foram metanalisados (40% classificados como “de alta qualidade”). Nas metanálises para alternar versus permanecer, **apenas o aripiprazol reduziu significativamente o peso** (-5,52 kg, IC 95% -10,63, -0,42, P = 0,03), enquanto a olanzapina aumentou consideravelmente o peso (2,46 kg, IC 95% 0,34, 4,57, P = 0,02). Mudar para **aripiprazol também melhorou substancialmente a glicose em jejum** (-3,99 mg/dl, IC 95% -7,34, -0,64, P = 0,02) **e os triglicérides** (-31,03 mg/dl, IC 95% -48,73, -13,34, P = 0,0001). Em metanálises de troca de antes para depois, o aripiprazol (-1,96 kg, IC 95% -3,07, -0,85, P < 0,001) e a ziprasidona (-2,22 kg, IC 95% -3,84, -0,60, P = 0,007) foram associados à perda de peso, enquanto a olanzapina (2,71 kg, IC 95% 1,87, 3,55, P <

0,001) e a clozapina (2,80 kg, IC 95% 0,26, 5,34, P = 0,03) foram relacionadas ao ganho de peso. Não foram observadas variações significativas de peso ou outras alterações cardiometabólicas ao mudar para amissulprida, paliperidona/risperidona, quetiapina ou lurasidona.⁷

CONCLUSÃO

Conclui-se que: **1)** ao iniciar um antipsicótico, vale a pena avaliar a possibilidade de se estabelecer um tratamento com menor risco de efeitos metabólicos, até porque eles surgem precocemente no acompanhamento; **2)** a troca de antipsicóticos por agentes com menor potencial de ganho ponderal, como o aripiprazol, pode melhorar o perfil de peso e outros desfechos cardiometabólicos. Ao escolher agentes de troca, o potencial de ganho de peso do antipsicótico pré e pós-troca deve ser considerado. A troca de antipsicóticos em pacientes estáveis deve ser considerada em relação ao risco de piora psiquiátrica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gettu N, Saadabadi A. Aripiprazole. 2021 Sep 17. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 31613519.
2. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Bond DJ, Frey BN, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2018;20(2):97-170.
3. Nestsiarovich A, Gaudiot CES, Baldessarini RJ, Vieta E, Zhu Y, Tohen M. Preventing new episodes of bipolar disorder in adults: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2022;54:75-89.
4. Bessonova L, Velligan DI, Weiden PJ, O'Sullivan AK, Yarlus A, Bayliss M, et al. Antipsychotic treatment experiences of people with bipolar I disorder: patient perspectives from an online survey. *BMC Psychiatry*. 2020;20(1):354.
5. Doane MJ, Bessonova L, Friedler HS, Mortimer KM, Cheng H, Brecht T, et al. Weight gain and comorbidities associated with oral second-generation antipsychotics: analysis of real-world data for patients with schizophrenia or bipolar I disorder. *BMC Psychiatry*. 2022;22(1):114.

6. Cuomo A, Beccarini Crescenzi B, Goracci A, Bolognesi S, Giordano N, Rossi R, et al. Drug safety evaluation of aripiprazole in bipolar disorder. *Expert Opin Drug Saf.* 2019;18(6):455-63.
7. Siskind D, Gallagher E, Winckel K, Hollingworth S, Kisely S, Firth J, et al. Does Switching Antipsychotics Ameliorate Weight Gain in Patients With Severe Mental Illness? A Systematic Review and Meta-analysis. *Schizophr Bull.* 2021;47(4):948-58.