

- S1 Obesidade e a pandemia de Covid-19**
Dr. Fábio R Trujillo
- S5 Sedentarismo e suas lesões**
Dr. Samir Hussem Salem
- S9 Acidentes domésticos**
Dr. João Carlos Belloti e Dr. Fernando Araujo Pires
- S16 LER e DORT - O crescente acometimento de trabalhadores brasileiros**
Dr. Samir Hussem Salem
- S19 Considerações a respeito da artrite reumatoide e osteoartrite**
Dr. João Carlos Belloti
- S23 Terapia com testosterona e função renal em homens com hipogonadismo**
Dr. João Egidio Romão Junior
- S28 Por que escolher a codeína?**
Dr. Fernando Nogueira Zambone Pinto
- S31 Eszopiclona de A a Z mitos e verdades**
Dra. Andrea C. Toscanini
- S39 Potente e versátil inibidor seletivo de recaptação de serotonina e noradrenalina para o tratamento da depressão**
Profª Drª Carmita H. N. Abdo
- S48 Caso Clínico - Dor e mobilidade - Opioides na reabilitação**
Fernando Nogueira Zambone Pinto
- S52 Duloxetina x Desvenlafaxina**
Frederico Mancuso
- S57 O uso de benzodiazepínicos no tratamento do transtorno de ansiedade generalizada e do transtorno de pânico**
Profª Drª Carmita H. N. Abdo
- S65 10 fatores decisivos para a prescrição do Escitalopram**
Frederico Mancuso
- S69 O tratamento do transtorno de ansiedade generalizada e da depressão bipolar associada ao transtorno obsessivo-compulsivo**
Frederico Mancuso

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 Calificadora 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 37, Suplemento 1, 2021

CONTEÚDO

- S1 Obesidade e a pandemia de Covid-19**
Dr. Fábio R Trujillo
- S5 Sedentarismo e suas lesões**
Dr. Samir Hussem Salem
- S9 Acidentes domésticos**
Dr. João Carlos Belloti e Dr. Fernando Araujo Pires
- S16 LER e DORT - O crescente acometimento de trabalhadores brasileiros**
Dr. Samir Hussem Salem
- S19 Considerações a respeito da artrite reumatoide e osteoartrite**
Dr. João Carlos Belloti
- S23 Terapia com testosterona e função renal em homens com hipogonadismo**
Dr. João Egidio Romão Junior
- S28 Por que escolher a codeína?**
Dr. Fernando Nogueira Zambone Pinto
- S31 Eszopiclona de A a Z mitos e verdades**
Dra. Andrea C. Toscanini
- S39 Potente e versátil inibidor seletivo de recaptção de serotonina e noradrenalina para o tratamento da depressão**
Profª Drª Carmita H. N. Abdo
- S48 Caso Clínico - Dor e mobilidade - Opioides na reabilitação**
Fernando Nogueira Zambone Pinto
- S52 Duloxetine x Desvenlafaxina**
Frederico Mancuso
- S57 O uso de benzodiazepínicos no tratamento do transtorno de ansiedade generalizada e do transtorno de pânico**
Profª Drª Carmita H. N. Abdo
- S65 10 fatores decisivos para a prescrição do Escitalopram**
Frederico Mancuso
- S69 O tratamento do transtorno de ansiedade generalizada e da depressão bipolar associada ao transtorno obsessivo-compulsivo**
Frederico Mancuso

Obesidade e a pandemia de Covid-19

Dr. Fábio R Trujilho

OBESIDADE E A PANDEMIA DE COVID-19

A obesidade é uma doença crônica, multifatorial e representa na atualidade um dos principais problemas de saúde pública no Brasil e em todo o mundo. Dados do Ministério da Saúde apontam que um em cinco brasileiros já sofrem com a obesidade. A população obesa no Brasil passou de 11,8% em 2006, para 19,8% em 2018, representando um crescimento de 67,8%.¹

Vários fatores têm contribuído para o aumento da prevalência da obesidade, levando a uma verdadeira pandemia da doença no mundo atual. Entre eles há a redução dos níveis de atividade física associada ao aumento da ingestão de alimentos industrializados, com altos teores de gorduras e de densidade calórica.²

Agravando a situação atual temos a chegada da pandemia de covid-19, levando a um maior confinamento da população, contribuindo ainda mais para a redução da prática de atividade física e para o aumento da ingestão alimentar. Além disso, as incertezas do cenário atual têm contribuído para o aparecimento de sintomas psicológicos, como ansiedade, nervosismo e depressão. Essas ocorrências emocionais muitas vezes estão presentes também no paciente obeso, sugerindo uma relação entre compulsão alimentar e obesidade.²

Os indivíduos obesos têm mostrado uma maior gravidade da infecção por covid-19, e isso tem tido grande impacto principalmente em pacientes mais jovens. Como a obesidade é menos prevalente em pessoas mais idosas, se avaliarmos aquelas com menos de 60 anos, o impacto da obesidade parece ser maior nessa faixa etária.³

Endocrinologista e preceptor da Residência Médica no Serviço de Obesidade do Centro de Diabetes e Endocrinologia da Bahia (CEDEBA), Salvador-BA. Professor de Endocrinologia e Metabolologia da UniFTC, Salvador-BA. Vice-presidente do Departamento de Obesidade da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabolologia (SBEM). Ex-presidente da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabolologia (SBEM).

Recebido: 07 de outubro de 2020

Aceito: 30 de abril de 2021

Correspondência

equipemedica@mpgrupo.com.br

Este artigo deve ser citado como: R. R Trujilho F. Obesidade e a pandemia de Covid-19. Med Int Méx. 2021; 37 (Supl. 1): S1-S4. <https://doi.org/10.24245/mim.v37iS1.5552>

Muitos mecanismos parecem ser responsáveis pela maior gravidade da doença nessa população. Os pacientes obesos apresentam uma disfunção imune com maior predisposição a processos infecciosos. Além disto, a obesidade abdominal está relacionada com maior grau de inflamação e com resistência à insulina. Esse processo inflamatório do tecido adiposo está associado ao aumento da produção de adipocinas pró-inflamatórias, levando a um estado inflamatório, ao aumento do estresse oxidativo e à redução de substâncias anti-inflamatórias, como a adiponectina.⁴ O crescimento da resposta inflamatória visto na obesidade pode contribuir para o estado hiperinflamatório do paciente com covid-19, favorecendo uma pior evolução. Petersen et al. avaliaram a gordura abdominal por meio de tomografia computadorizada (TC) de pacientes com covid-19 e verificaram que a cada centímetro adicional na circunferência foi associado a 13% no aumento do risco de necessidade de UTI e 25% de elevação do risco de ventilação mecânica. Dessa forma, a obesidade visceral parece estar relacionada com o aumento da gravidade da infecção pela covid-19.⁵

O tecido adiposo de indivíduos obesos parece que funciona também como um reservatório viral devido a um aumento da expressão da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), a qual funciona como receptor da entrada do SARS-Cov-2 na célula.⁶

Outro ponto importante é que o paciente com quadros mais severos de covid-19 tem apresentado também elevação da prevalência de tromboembolismo venoso com evidência de microangiopatia trombótica. Soma-se a isso o fato de a obesidade ser um fator de risco conhecido para tromboes arterial e venosa, e os mecanismos parecem estar relacionados com disfunções do endotélio e do sistema trombolítico.⁴

É importante lembrar que a obesidade também está relacionada a uma série de comorbidades, como um maior risco para doenças crônicas não transmissíveis (doenças cardiovasculares, diabetes, doenças musculoesqueléticas e alguns tipos de câncer).⁷ Muitas dessas patologias também estão relacionadas com uma maior gravidade dos casos de covid-19, agravando mais ainda a situação do paciente obeso. A perda de peso está relacionada com a melhora e, muitas vezes, com a reversão de muitas dessas complicações relacionadas à obesidade.

Além disso, a obesidade tem efeitos prejudiciais na função pulmonar, com redução da contratilidade do diafragma, diminuições do volume expiratório forçado e da capacidade vital forçada. Conseqüente, principalmente os pacientes com maior grau de obesidade podem ser mais difíceis de serem ventilados e de se recuperarem da infecção.⁸

Em 2020, portanto, estamos enfrentando duas importantes pandemias que, quando associadas, levam a resultados preocupantes. Estratégias de combate a essas patologias são fundamentais no cenário atual. Em relação à pandemia de covid-19, enquanto aguardamos uma vacina é importante a manutenção das medidas preventivas, como o uso de máscaras e higienização das mãos com sabonetes e álcool gel a 70%, além da adoção de terapias que melhorem as condições metabólicas e cardiovasculares dos pacientes.⁹

A busca de estratégias de combate à obesidade é também fundamental diante desse quadro. O paciente deve ser orientado quanto à importância da mudança do estilo de vida, com orientações nutricionais visando a reduzir o consumo calórico e à adequação do nível de atividade física, além dos usos de técnicas cognitivo-comportamentais e de tratamentos farmacológico ou cirúrgico, nos casos indicados.²

O tratamento farmacológico deve ser individualizado e pautado em uma avaliação cuidadosa do paciente, com determinação das metas de perda de peso e controle das comorbidades. Também é preciso manter a atenção ao se considerarem as melhores estratégias de intervenção para alcançar os objetivos na perda de peso. Para indivíduos com obesidade, uma perda de peso de 5 a 10% está relacionada com melhoras dos fatores de risco metabólicos e das comorbidades associadas com a obesidade.²

O tratamento medicamentoso está indicado quando o índice de massa corpórea (IMC) for ≥ 30 Kg/m² ou no caso de IMC ≥ 27 Kg/m² na presença de comorbidades e ausência de resultado com a terapêutica não farmacológica.¹

Vários fatores devem ser levados em consideração na escolha de um tratamento para a obesidade, tanto relacionados com a escolha da medicação quanto ao perfil do paciente. Em relação à escolha da medicação é importante considerar alguns fatores, como eficácia em reduzir o peso corporal, benefícios na melhora das doenças dependentes do excesso de peso, efeitos colaterais toleráveis, segurança e adesão. Em relação ao paciente, são essenciais os conhecimentos do seu padrão alimentar, de outras patologias presentes e de tratamentos prévios realizados para a perda de peso.¹¹

Atualmente, no Brasil, temos poucas medicações aprovadas pela Anvisa para tratamento da obesidade: sibutramina, orlistate e liraglutida. Nesta abordagem, falaremos sobre a sibutramina.

A sibutramina age inibindo as recaptações de norepinefrina e de serotonina na fenda sináptica, e seu efeito principal sobre a regulação da ingestão de alimentos se relaciona muito mais ao aumento e ao prolongamento da saciedade do que a um efeito direto na redução na supressão da fome.¹²

Em uma metanálise sobre o tratamento medicamentoso em longo prazo da obesidade, a sibutramina se mostrou eficaz, com 32% dos pacientes apresentando uma resposta superior a 5% de perda de peso e 18% atingindo uma perda de peso superior a 10%. O tratamento com sibutramina também mostrou reduções do índice de massa corporal, da circunferência abdominal, dos triglicérides e o aumento da concentração de HDL colesterol.¹³

O STORM (Sibutramine Trial of Obesity Reduction and Maintenance), foi um estudo randomizado, duplo-cego, que mostrou benefícios da sibutramina para a perda e a manutenção do peso perdido em dois anos de tratamento. O estudo mostrou que a manutenção do peso perdido no grupo que usou a sibutramina foi muito maior do que no grupo “placebo”, chamando a atenção para a importância de se manter o uso da medicação após a perda de peso.¹⁴

Um estudo de vida real avaliou a eficácia e a segurança da terapia do uso da sibutramina na prática clínica de rotina. Neste estudo, a redução de peso após 3, 6 e 12 meses foi de 9,5%, 15% e 19,7 % respectivamente. Não houve aumento do risco cardiovascular em pacientes que não apresentavam doença cardiovascular subjacente e foram relatados poucos efeitos adversos.¹⁵

Apesar dos esforços repetidos da comunidade científica internacional, as autoridades públicas ainda têm dificuldade em admitir que a obesidade não é apenas um fator de risco mas uma doença. A expectativa é de que a atenção dada à relação entre obesidade e pandemia por covid-19 permita que, no futuro pós-pandemia, as pessoas com obesidade sejam menos estigmatizadas e tenham acesso a melhores programas de prevenção e tratamento.¹⁶

Nesse cenário, torna-se importante a abordagem adequada desses pacientes e, quando indicado

o tratamento farmacológico, deve se dar preferência à escolha de medicações efetivas na perda de peso, seguras para uso prolongado, com custo acessível e que favoreçam a adesão em longo prazo. Nesse contexto, a sibutramina se destaca como uma boa opção terapêutica para os pacientes com obesidade e indicação de terapia farmacológica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ministério da Saúde (BR); Secretaria de Vigilância em Saúde; Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças não Transmissíveis. VIGITEL Brasil 2018. Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e do Distrito Federal. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2019.
2. Associação Brasileira para Estudo da Obesidade e Síndrome Metabólica (ABESO). Diretrizes Brasileira de Obesidade 2016/ABESO. 4ª ed. São Paulo: ABESO; 2016.
3. Williamson E, Walker AJ, Bhaskaran KJ, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al; The OpenSAFELY Collaborative. OpenSAFELY: factors associated with COVID-19-related hospital death in the linked electronic health records of 17 million adult NHS patients. *MedRxiv*. 2020.05.06.20092999. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.06.20092999>.
4. Lockhart S.M. and O'Rahilly S. When Two Pandemics Meet: Why Is Obesity Associated with Increased COVID-19 Mortality? *Med (NY)*. 2020. Epub ahead of print. PMID: PMC7323660.
5. Petersen A, Bressen K, Albrecht J, Thieß HM, Vahldiek J, Hamm B, Makowski MR, Niehues A, Niehues SM, Adams LC. The role of visceral adiposity in the severity of COVID-19: Highlights from a unicenter cross-sectional pilot study in Germany. *Metabolism*. 2020 Jul 14;110:154317. Epub ahead of print. PMID: 32673651; PMCID: PMC7358176.
6. Brandão SCS, Godoi ETA, Cordeiro LH de O, Bezerra CS, Ramos J de OX, de Arruda GFA. Obesidade e risco de COVID 19: grave (livro eletrônico). 1ª ed. Recife: Simone Brandão; 2020. Capítulo 1: COVID-19: da infecção à tempestade de citocinas. p. 12-9. Disponível em: <https://repositorio.ufpe.br/bitstream/123456789/37572/1/Obesidade%20e%20risco%20de%20Covid%2019%20grave.pdf>. Acesso em: agosto de 2020.
7. Bray GA, Kim KK, Wilding JPH; World Obesity Federation. Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation. *Obes Rev*. 2017 Jul;18(7):715-23.
8. Sattar N, McInnes IB, McMurray JJV. Obesity Is a Risk Factor for Severe COVID-19 Infection: Multiple Potential Mechanisms. *Circulation*. 2020;142(1):4-6.
9. Ministério da Saúde (BR). Saúde anuncia orientações para evitar a disseminação do coronavírus. [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2020. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/46540-saude-anuncia-orientacoes-para-evitar-a-disseminacao-do-coronavirus>. Acesso em: agosto de 2020.
10. Bray GA, Heisel WE, Afshin A, Jensen MD, Dietz WH, Long M, et al. The Science of Obesity Management: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocr Rev*. 2018;39(2):79-132.
11. Mancini MC, de Melo ME, Halpem A. Farmacoterapia da Obesidade/Princípios Gerais do Tratamento. In: Mancini MC, Geloneze B, Salles JEN, et al. *Tratado de Obesidade*. 2ª ed. Rio de Janeiro, RJ: Ed. Guanabara Koogan; 2015. Capítulo 62. p. 1304-11.
12. Coutinho W. Sibutramina. In: Mancini MC, Geloneze B, Salles JEN, et al. *Tratado de Obesidade*. 2ª ed. Rio de Janeiro, RJ: Ed. Guanabara Koogan; 2015. Capítulo 64. p. 1327-37.
13. Rucker D, Padwal R, Li SK, Curioni C, Lau DC. Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis. *BMJ*. 2007 Dec 8;335(7631):1194-9. Erratum in: *BMJ*. 2007 Nov 24;335(7629).
14. James WP, Astrup A, Finer N, Hilsted J, Kopelman P, Rössner S, et al. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomised trial. *STORM Study Group. Sibutramine Trial of Obesity Reduction and Maintenance. Lancet*. 2000 Dec 23-30;356(9248):2119-25.
15. Dedov I.I. et al. Body Weight Reduction Associated with the Sibutramine Treatment: Overall Results of the PRIMAVERA Primary Health Care Trial *Obes Facts* 2018; 11:335–343.
16. Clément K, Coupaye M, Laville M, Oppert JM, Ziegler O. COVID-19: A Lever for the Recognition of Obesity as a Disease? The French Experience. *Obesity (Silver Spring)*. 2020. Epub ahead of print. PMID: 32495493; PMCID: PMC7300927.

Sedentarismo e suas lesões

Material revisado pelo Dr. Samir Hussem Salem

INTRODUÇÃO

A pandemia da doença causada pelo vírus SARS-CoV2 (COVID-19) tem aumentado a morbimortalidade da população em escala global. As estratégias implantadas para reduzir a possibilidade de disseminação viral incluem distanciamento social e medidas de isolamento¹.

No entanto manter a atividade física diária regular é considerado um componente fundamental de um estilo de vida saudável. No âmbito da atividade física, o exercício é definido como aquelas atividades planejadas, estruturadas e repetitivas com o objetivo de preservar ou melhorar pelo menos uma das características de bem-estar físico¹.

A tendência existente observada em muitos países em direção ao estilo de vida sedentário e à inatividade física foi acelerada pela pandemia de COVID-19. O confinamento domiciliar por várias semanas ou meses tem sido a norma em diversos países e essa restrição de circulação impacta toda a população, independentemente de faixa etária, etnia e sexo, dando origem a comportamentos sedentários².

Fisiopatologia das alterações musculares e esqueléticas

A inatividade por qualquer causa, incluindo estilo de vida sedentário, gera uma rápida perda de massa muscular esquelética, predominantemente em grupos de músculos antagonistas da gravidade. Esses músculos são responsáveis por manter a postura e o equilíbrio².

A consequência imediata é a perda resultante de potência e força muscular. Longe de se limitar à aparência externa e ao volume de

Recebido: 12 de novembro de 2020

Aceito: 30 de abril de 2021

Correspondência

equipemedica@mpgrupo.com.br

Este artigo deve ser citado como:

Hussem Salem S. Sedentarismo e suas lesões. Med Int Méx. 2021; 37 (Supl. 1): S5-S8.
<https://doi.org/10.24245/mim.v37iS1.5553>

cada músculo, o estilo de vida sedentário causa alterações no nível de cada fibra muscular individual, o que inclui uma modificação gradual das isoformas de miosina. A junção neuromuscular também é comprometida e a desnervação muscular é induzida. As preservações da atividade física e do exercício são, portanto, fundamentais para as conservações da massa muscular e da função neuromuscular, especialmente quando circunstâncias inesperadas, como a pandemia de COVID-19, causam restrição de mobilidade².

A inatividade prolongada também leva a deficiências no transporte e na utilização do oxigênio, com diminuição da atividade das enzimas oxidativas³.

Por outro lado, o osso é um tecido dinâmico em constante formação e reabsorção, as quais estão relacionadas, por sua vez, às manutenções do volume esquelético total e da homeostase do cálcio e do fósforo.

Um componente importante da integridade do esqueleto é a carga mecânica advinda da contração muscular. A imobilidade está associada a um aumento na reabsorção óssea em relação à formação, com uma perda líquida de massa óssea, desmineralização esquelética e um risco aumentado de fraturas. Essas mudanças deletérias são instaladas mais lentamente em comparação com as mudanças musculares⁴.

Também as demais estruturas acessórias presentes nas articulações (tendões, cartilagem articular, ligamentos) requerem movimento; mudanças estruturais e funcionais têm sido relatadas mesmo com apenas quatro a seis dias de imobilidade, e podem ser mantidas ao longo do tempo mesmo após a normalização do movimento. A maioria dessas anormalidades é atribuída a alterações na estrutura das fibras de colágeno⁵.

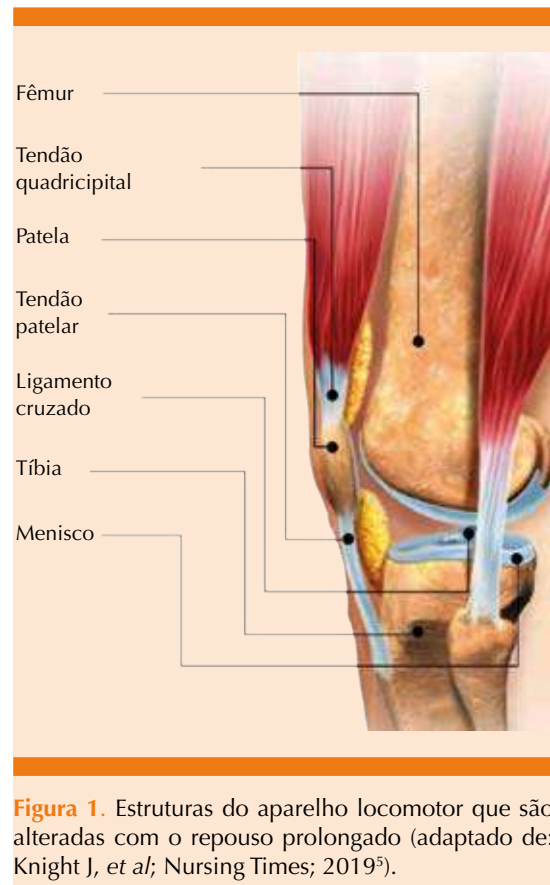


Figura 1. Estruturas do aparelho locomotor que são alteradas com o repouso prolongado (adaptado de: Knight J, *et al*; Nursing Times; 2019⁵).

Foi descrito que quase metade dos pacientes que permaneceram em confinamento devido à pandemia de COVID-19 tiveram ganho de peso⁶. Além de distúrbios do sono e compulsão alimentar em resposta ao estresse, a redução da atividade física é um fator de risco significativo relacionado ao ganho de peso descrito durante a pandemia⁷.

Estratégias sugeridas para evitar o sedentarismo durante a pandemia¹:

- Identifique um espaço para fazer exercícios em casa;
- Selecione um horário específico para a atividade física;

- A meta global sugerida é “mover-se mais e sentar-se menos”.
- **Exercício aeróbico:**
 - Encontre programas na TV ou na internet que o ajudem a se exercitar;
 - Compartilhe o momento do exercício com as crianças;
 - Comece com ciclos curtos (2, 5, 10 ou 20 minutos), dependendo do treinamento anterior.
- **Fortalecimento muscular:**
 - Exercícios de agachamento ou sentar/ficar em pé usando uma cadeira firme;
 - Flexões contra o chão ou a parede, dependendo da estabilidade de cada indivíduo;
- Acompanhe a atividade com uma alimentação saudável.

Exercícios sugeridos após estilo de vida sedentário prolongado⁸:

- Os exercícios deverão ser feitos sem dor ou com leve desconforto;
- Recomenda-se realizá-los de maneira gradual e constante;
- A melhoria é alcançada lentamente.

A atividade física sem conhecimento ou orientação prévia pode favorecer o aparecimento de lesões em diferentes estruturas. O planejamento de exercícios exige que sejam consideradas recomendações como aquecimento prévio e alongamento muscular⁹. Em caso de lesões, recomenda-se repouso e acompanhamento profissional para devida analgesia². O etoricoxibe é indicado para o tratamento da dor crônica e



Figura 2. Exercícios sugeridos para pacientes submetidos a um estilo de vida sedentário ou à imobilidade prolongada (adaptado de: SVMEFR; 2018⁸).

aguda, e caracteriza-se por sua alta seletividade à enzima COX-2 e sua comodidade posológica, uma vez que pode ser ingerido com ou sem alimentos em dose única diária¹⁰.

É um medicamento para alívio da dor que surge no pós-operatório, sobretudo aquele de cirurgia ortopédica. Além disso, também é indicado para os tratamentos da osteoartrite, artrite reumatoide ou espondilite anquilosante em fase aguda de dor. O etoricoxibe é um potente anti-inflamatório não esteroide (AINE), inibidor seletivo da enzima COX-2, com início de ação em até quatro horas após sua ingestão. Sua cômoda dosagem diária pode variar de 60 a 90 mg/dia, dependendo da patologia¹¹.

CONCLUSÃO

- O repouso prolongado tem efeitos deletérios sobre a saúde muscular e a esquelética²⁻⁶;

- A pandemia de COVID-19 aumentou ainda mais os níveis de sedentarismo na população^{1,2,9};
- Os exercícios adequados para cada etapa e individualizados para cada paciente permitem manter ou iniciar a recuperação da função muscular nas pessoas afetadas^{2,6,8,9}.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ranasinghe C, Ozemek C, Arena R. Exercise and well-being during COVID 19 - time to boost your immunity. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2020 Jul 23;1-6. [published online ahead of print, 2020 Jul 23].
2. Narici M, De Vito G, Franchi M, aoli A, Moro T, Marcolin G, et al. Impact of sedentarism due to the COVID-19 home confinement on neuromuscular, cardiovascular and metabolic health: Physiological and pathophysiological implications and recommendations for physical and nutritional countermeasures. *Eur J Sport Sci*. 2020 May 12;1-22.
3. Stuempfle KJ, Drury DG. Consecuencias fisiológicas del reposo en cama. *PublicE*. 2007; 1-9.
4. Ibarra-Cornejo JL, Fernández-Lara MJ, Aguas-Alveal EV, Pozo Castro AF, Antillanca Hernández B, Quidequeo Reffers DG. Efectos del reposo prolongado em adultos mayores hospitalizados. *An Fac Med*. 2017;78(4):439-44.
5. Knight J, Nigam Y. Effects of bedrest 5: the muscles, joints and mobility. [Internet]. *Nursing Times* [online] 2019;115(4):54-7. Disponível em: <https://www.nursingtimes.net/clinical-archive/orthopaedics/effects-of-bedrest-5-the-muscles-joints-and-mobility-18-03-2019/>. Acesso em: agosto de 2020.
6. Di Renzo L, Gualtieri P, Pivari F, Soldati L, Attinà A, Cinnelli G, et al. Eating habits and lifestyle changes during COVID-19 lockdown: an Italian survey. *J Transl Med*. 2020;18(1):229.
7. Zachary Z, Brianna F, Brianna L, Garrett P, Jade W, Alyssa D, Mikayla K. Self-quarantine and weight gain related risk factors during the COVID-19 pandemic. *Obes Res Clin Pract*. 2020 May-Jun;14(3):210-6.
8. Sociedad Valenciana de Medicina Física y Rehabilitación (SVMEFR). Ejercicios para debilidad de pacientes encamados. [Internet]. Valencia: SVMEFR; 2018. Disponível em: <https://bit.ly/3hirkwo>. Acesso em: agosto de 2020.
9. Mera-Mamián AY, Tabares-González E, Montoya-González S, Muñoz-Rodríguez DI, Monsalve-Vélez F. Recomendaciones prácticas para evitar el desacondicionamiento físico durante el confinamiento por pandemia asociada a COVID-19. *Univ Salud*. 2020;22(2):166-77.
10. Arcoxia® (etoricoxibe). [Bula]. Campinas: Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda. 2020.
11. Carvalho WA, Carvalho RDS, Rios-Santos F. Analgésicos inibidores específicos da ciclooxigenase-2: avanços terapêuticos. *Rev. Bras. Anestesiol*. 2004;54(3):448-64.

Acidentes domésticos

João Carlos Belloti¹ e Dr. Fernando Araujo Pires²

INTRODUÇÃO

Entende-se que acidente doméstico é aquele que ocorre no local onde habitamos ou em seu entorno. Os acidentes domésticos são mais comumente causados por: traumas (entorses, contusões, quedas), queimaduras (por líquidos quentes ou elétricas), ferimentos cortantes ou perfurantes (eletrodomésticos, facas e ferramentas), intoxicações e asfixia¹ (**Tabela 1**). Os ambientes domésticos onde mais frequentemente ocorrem os acidentes são: a cozinha, o banheiro, as escadas, o quintal, a sala e o quarto².

NATUREZA DOS ACIDENTES DOMÉSTICOS POR FAIXA ETÁRIA

Os acidentes domésticos acometem mais frequentemente crianças de zero a 14 anos e pacientes acima dos 59 anos. Na criança, o sexo masculino é o mais acometido, já na população idosa (acima de 60 anos), o sexo feminino é mais predominante.³

Tabela 1. Natureza dos acidentes domésticos por faixa etária. Adaptada de: Devroey D, et al. Scand J Prim Health Care; 2002.⁴

| Tipo de acidente | 0-14 anos | 14-59 anos | >59 anos |
|---|-----------|------------|----------|
| Tropeçar / escorregar | 16% | 20% | 33% |
| Queda | 42% | 30% | 24% |
| Impactos, traumas | 21% | 22% | 35% |
| Cortante / penetrante | 12% | 18% | 5% |
| Queimaduras | 3% | 4% | 1% |
| Intoxicações, choque eléctrico, afogamento, asfixia | 6% | 5% | 2% |

¹ Médico ortopedista e cirurgião de mão Professor livre docente da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-UNIFESP).

Chefe do Grupo de Mão da disciplina de Cirurgia da Mão da EPM-UNIFESP.

² Médico ortopedista e cirurgião de mão Mestre em Ortopedia e Traumatologia pela EPM-UNIFESP.

Recebido: 11 de novembro de 2020

Aceito: 30 de abril de 2021

Correspondência

equipemedica@mpgrupo.com.br

Este artigo deve ser citado como:

Belloti JC e Pires F A. Acidentes domésticos. Med Int Méx. 2021; 37 (Supl. 1): S9-S15.

<https://doi.org/10.24245/mim.v37iS1.5554>

Nos pacientes com idades entre 15 e 59 anos, em 51% dos acidentes domésticos algum uso de equipamento contribuiu no momento do acidente. Em 30% dos eventos com homens, a causa foram os usos de ferramentas, e em 31% dos acidentes com mulheres, os eletrodomésticos, as facas ou equipamentos similares foram os causadores. Para crianças até 14 anos, os brinquedos e os equipamentos esportivos (incluindo os instrumentos mecânicos de exercícios) provocaram 39% dos acidentes. Nos idosos, em dois terços dos acidentes domésticos os fatores ambientais estavam envolvidos: tapetes com a borda solta, pisos lisos e escadas escorregadias e mal sinalizadas foram os principais motivadores.⁵

As lesões do sistema locomotor são frequentes, especialmente fraturas, entorses e luxações, que ocorrem em 34% dos acidentes domésticos. Em um estudo verificou-se que, das 579 fraturas registradas, 24% eram do punho ou do antebraço, 16% acometiam os pés ou as mãos, 16% do quadril e 8% da perna ou do tornozelo, enquanto a maioria das demais fraturas (35%) foram as das costelas. As fraturas são um problema em todas as idades, mas aquelas do fêmur proximal são próprias dos pacientes idosos, acometendo mais as mulheres na faixa etária acima dos 80 anos. As fraturas do punho também são muito prevalentes e têm comportamento bimodal, acometendo mais frequentemente as crianças até os dez anos e os pacientes da terceira idade. Nos indivíduos entre 15 e 59 anos, há maiores regularidades de lesões ligamentares (joelhos e tornozelos) e de fraturas dos membros inferiores devido a traumas do esporte ou por impactos ocasionados por acidentes de trânsito.⁴

Os efeitos positivos da atividade física regular na saúde psicológica são indiscutíveis no campo da medicina moderna. A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda praticar pelo menos 150 minutos por semana de atividade física de intensidade moderada à vigorosa ou 75 minutos

por semana de exercícios de alta intensidade ou, ainda, uma combinação de ambos.⁶ O exercício regular melhora a autoestima e a sensação de bem-estar. Indivíduos que se exercitam regularmente apresentam menos sintomas depressivos e ansiosos, apoiando, assim, o conceito de que a atividade física proporciona uma ação benéfica contra o desenvolvimento de transtornos mentais.⁶

No momento atual da pandemia de covid-19, em razão do regime de quarentena e do isolamento social adotados em nosso meio, houve impossibilidade de realizar exercícios físicos habituais em parques, ruas e academias, além de que muitas atividades profissionais estão sendo realizadas em regime de *home office*, situações que estão aumentando muito a permanência da população em seus domicílios. As pessoas estão sendo obrigadas a adaptar-se rapidamente a essa nova realidade, efetuando apenas em suas residências diversas ações comuns ao dia a dia. Essas mudanças foram implementadas bruscamente, não havendo adaptação adequada e paulatina ao novo ritmo.⁶

Fazem parte do cotidiano da faixa etária adulta, além do trabalho laboral, as atividades domésticas, como as limpezas dos cômodos, das roupas e das louças, o preparo dos alimentos, os trabalhos manuais nos jardins e os consertos e reparos de instalações residenciais. Para cada atividade citada existem riscos que devem ser considerados e prevenidos.⁷

O índice de acidentes domésticos em idosos aumenta conforme a idade e, com isso, a mortalidade também. Desfechos de mortalidade ocorrem sobretudo por causa de quedas, seguidas de corte com utensílios domésticos, contusões em móveis da casa e queimaduras.⁸ Em 2013, nos EUA, foram gastos 34 bilhões de dólares com o tratamento de idosos vítimas de quedas.⁷

As quedas geralmente são motivadas por tropeços, escorregamentos ou déficit visual e tendem a ocorrer na cozinha, no banheiro, na sala de estar e no quarto. Mesmo entre os idosos, existem diferenças quanto à epidemiologia dos traumas. Enquanto os mais velhos apresentam quedas predominantemente da cama e no banheiro, os idosos mais novos sofrem mais acidentes na sala de estar e na cozinha.⁴

O quadril, o úmero e o punho são os locais mais atingidos no trauma, levando a contusões, escoriações, lacerações e até a fraturas que, muitas vezes, têm consequências graves. Além disso, os idosos devem frequentar com regularidade o consultório de geriatria com o objetivo de identificar e tratar os possíveis déficits físicos e sensoriais que ocorrem na terceira idade e são diretamente relacionados com os acidentes domésticos¹ (Tabela 2).

Tabela 2. Importância dos déficits físicos e sensoriais predisponentes para acidentes domésticos de idosos. Adaptada de: Devroey D, et al. Scand J Prim Health Care; 2002.⁴

| Sistemas | | | |
|-------------|-----|------------------------------------|-----|
| Locomotor | 34% | Neurológico | 21% |
| Psicológico | 23% | Vascular | 20% |
| Oftálmico | 14% | Endócrino, metabólico, nutricional | 6% |
| Outros | 7% | | |

Independentemente do tratamento específico de cada lesão esquelética, neurológica ou traumática, a abordagem da dor é um dos elementos mais importantes para o paciente traumatizado, não apenas em termos de conforto, mas também em relação à cicatrização, à resposta do organismo ao estresse, à duração da hospitalização e à minimização das consequências negativas, como incapacidade ou dor crônica.⁹ Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) são medicamentos amplamente utilizados para o tratamento da

dor.¹⁰ Foi observado em pacientes hospitalizados que a analgesia desde o primeiro momento melhora o prognóstico dos pacientes afetados.⁹

Na dor leve à moderada, observou-se que alguns AINEs* possuem ação analgésica levemente superior à do paracetamol, e o uso combinado de tais medicamentos pode oferecer maior analgesia do que o emprego isolado de um deles.¹¹ O paracetamol é utilizado em dose alta, com dose de ataque de 2 g, seguida de 1 g a cada quatro ou seis horas¹¹.

Para condições de dor aguda, a dose recomendada é de 90 mg de etoricoxibe uma vez ao dia.¹²

Se houver hematoma associado à lesão, devem-se evitar AINEs tradicionais, pois podem aumentar o sangramento. Contudo o paracetamol e os AINEs COX-2 seletivos, como o etoricoxibe, não trazem essa preocupação.¹¹ Na dor moderada/severa, o paracetamol e os AINEs, como o etoricoxibe, permanecem como opção terapêutica.¹¹

O etoricoxibe é caracterizado por sua longa meia-vida (em torno de 24 horas) para todas as doses disponíveis.^{10,12} Isso permite sua administração em dose única diária, com estabilização da mesma atingida após aproximadamente sete dias de uso.¹⁰ A população, conforme o protocolo, foi usada na análise primária.¹³

CONCLUSÃO

A condução da dor em pacientes que sofreram traumas deve sempre levar em consideração o conforto do indivíduo traumatizado, a cicatrização, a resposta do organismo ao estresse e a minimização da hospitalização, além, é claro, da incapacidade ou da cronicidade da dor. O etoricoxibe, tanto na apresentação de 60 mg como na de 90 mg uma vez ao dia, demonstrou melhoras significativas nas múltiplas avaliações

de dor, na inflamação, nas reduções da rigidez e da sensibilidade articular, apresentando-se como uma boa opção na estratégia de manejo da dor em indivíduos afetados.¹²

*ibuprofeno, naproxeno, ceterolaco, celecoxibe, etoricoxibe.

O Programa de Estudo Multinacional do Etoricoxibe e do Diclofenaco em Longo Prazo na Artrite (MEDAL) combinou dados agrupados de três estudos randomizados, duplos-cegos, controlados por comparador ativo: MEDAL, EDGE II e EDGE. O programa incluiu 34.701 pacientes com osteoartrite (OA) ou artrite reumatoide (AR) que precisavam de tratamento crônico com uma droga anti-inflamatória não esteroide. Os grupos de tratamento eram designados para receber Arcoxia® (etoricoxibe) 60 mg ou 90 mg ou diclofenaco 150 mg (75 mg duas vezes ao dia ou 50 mg três vezes ao dia). As durações médias da exposição foram de 18,2 meses para Arcoxia® e 17,1 meses para diclofenaco. O objetivo primário do programa MEDAL era comparar os tratamentos em longo prazo com Arcoxia® e diclofenaco para eventos cardiovasculares (CV) trombóticos. A hipótese primária era de que Arcoxia® era não inferior ao diclofenaco, definida como um limite superior a < 1,3 para o intervalo de confiança de 95% (IC) da razão de risco para eventos CV trombóticos na população, conforme o protocolo. O evento CV trombótico foi definido como a primeira ocorrência dos seguintes eventos fatais e não fatais: infarto do miocárdio (IM), angina *pectoris* instável, trombo intracardíaco, parada cardíaca com reanimação, derrame trombótico, trombose vascular cerebral, ataque isquêmico temporário, trombose venosa periférica, embolia pulmonar, trombose arterial periférica ou morte súbita e/ou inexplicável. Outros desfechos de segurança incluíram descontinuações decorrentes de hipertensão, edema, disfunção renal, eventos adversos gastrointestinais (GI) e anormalidades no teste de

função hepática ou outros eventos hepáticos.¹³

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, Lamb SE, Gates S, Cumming RG, et al. Interventions for preventing falls in older people living in the community. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Apr 15;(2):CD007146.
2. Graham HJ, Firth J. Home accidents in older people: role of primary health care team. BMJ. 1992 Jul 4;305(6844):30-2.
3. Incidencia, características epidemiológicas y tipos de accidentes domésticos y de ocio. Red centinela sanitaria de Castilla y León. Baroque MLM, González EMV, Costa MG, Alonso JEL, Rodrigo ES, Cembellind BL. Aten Primaria. 2012 May; 44(5): 250–256.
4. Devroey D, Van Casteren V, Walckiers D. The added value of the registration of home accidents in general practice. Scand J Prim Health Care. 2002;20(2):113-7.
5. Morgan J, Reidy J, Probst T. Age Group Differences in Household Accident Risk Perceptions and Intentions to Reduce Hazards. Int J Environ Res Public Health. 2019 Jun 25;16(12):2237.
6. Woods JA, Hutchinson NT, Powers SK, Roberts WO, Gomez-Cabrera MC, Radak Z, et al. The COVID-19 pandemic and physical activity. Sports Medicine and Health Science. 2020 Jun;2(2):55–64.
7. Keall MD, Piers N, Howden-Chapman P, Guria J, Cunningham CW, Baker MG. Cost-benefit analysis of fall injuries prevented by a programme of home modifications: a cluster randomised controlled trial. Inj Prev. 2017 Feb;23(1):22-6.
8. Liu-Ambrose T, Davis JC, Best JR, Dian L, Madden K, Cook W, et al. Effect of a Home-Based Exercise Program on Subsequent Falls Among Community-Dwelling High-Risk Older Adults After a Fall: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2019 Jun 4;321(21):2092-2100.
9. Griffioen MA, O'Brien G. Analgesics Administered for Pain During Hospitalization Following Lower Extremity Fracture: A Review of the Literature. J Trauma Nurs. 2018;25(6):360-5.
10. Agrawal NG, Porras AG, Matthews CZ, Rose MJ, Woolf EJ, Musser BJ, et al. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of etoricoxib, a selective inhibitor of cyclooxygenase-2, in man. J Clin Pharmacol. 2003 Mar;43(3):268-76.
11. Hainline B, Derman W, Vernec A, Budgett R, Deie M, Dvorák J, et al. International Olympic Committee consensus statement on pain management in elite athletes. Br J Sports Med. 2017;51(17):1245–58.11
12. Arcoxia® (etoricoxibe). [Bula]. Pouso Alegre: Supera RX Medicamentos Ltda.; 2020.
13. Laine L, Curtis SP, Cryer B, Kaur A, Cannon CP; MEDAL Steering Committee. Assessment of upper gastrointes-

tinal safety of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multi-national Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet*. 2007;369(9560):465-73.

DICAS DE PREVENÇÃO DE ACIDENTES DOMÉSTICOS

Adultos

Fazem parte do cotidiano da faixa etária adulta, além do trabalho laboral, as atividades domésticas, como as limpezas dos cômodos, das roupas, das louças, o preparo de alimentos, os trabalhos manuais nos jardins e os consertos e reparos de instalações residenciais.

Para cada atividade citada existem riscos que devem ser considerados e prevenidos. A seguir, alguns exemplos¹:

- a. **Limpeza de um cômodo:** secar bem o chão para evitar quedas; no momento de empurrar móveis, evitar distensões musculares; ao mover eletrodomésticos ligados à tomada, ter atenção para evitar choques elétricos; ter cuidado com produtos de limpeza tóxicos que levam à queimadura da pele ou à intoxicação por inalação.
- b. **Limpeza de roupas:** evitar queimaduras com ferro de passar roupa; não colocar a mão dentro de máquinas de lavar ou liquidificadores/processadores ligados; ter cuidado com o contato de produtos de limpeza sobre a pele.
- c. **Limpeza de louças:** ter atenção na limpeza de objetos de vidro ou porcelana que podem causar ferimentos, da mesma forma que objetos cortantes, como facas e espetos.
- d. **Cozinhar:** ao cortar alimentos, manter o corte da faca em direção contrária

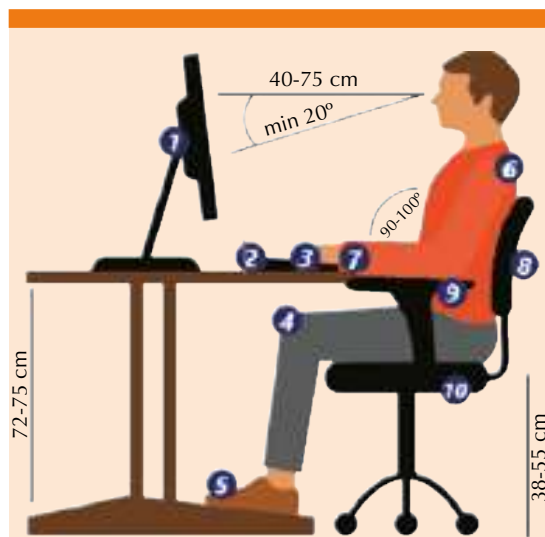
à dos dedos; proteger bem a mão ao pegar objetos quentes no fogão ou no forno, e prestar atenção em vazamentos de gás. Não utilizar objetos cortantes ou pontiagudos para desprender alimentos congelados.

- e. **Reparos domésticos e nos jardins:** sempre utilizar ferramentas apropriadas e observar as normas de segurança do fabricante; nunca adaptar uso de ferramentas, principalmente as cortantes. Evitar trabalhos em locais altos, principalmente reparos elétricos ou em telhados, pois eles têm alto risco de causar lesões graves por choque elétrico ou por quedas de altura.
- f. **Atividade física:**
 - Utilizar o ambiente mais amplo possível sem móveis ou outros objetos ao redor;
 - Realizar aquecimento por dez minutos, preparando-se para a atividade;
 - Evitar realizar movimentos com excesso de peso;
 - Afastar tapetes do local;
 - Manter o corpo bem alinhado durante a atividade física;
 - Sempre que possível, seguir instruções de um profissional capacitado.
- g. **Trabalho domiciliar (*home office*):**
 - Organizar um ambiente da casa específico para o seu trabalho;
 - Realizar quinze minutos de alongamento antes de iniciar o trabalho e a cada duas horas;

- Evitar elevar peso do solo com flexão da coluna; procure sempre flexionar os joelhos para pegar objetos no chão;
- Organizar sua mesa e equipamentos de forma que possa manter uma postura adequada.

Idosos

As quedas geralmente são causadas por tropeços, escorregamentos ou déficit visual. Os



Adaptado de: Labore Saúde Ocupacional; 2017.²

1. Regule o brilho e o contraste do monitor.
2. Teclado diretamente à sua frente.
3. Mouse próximo ao teclado e no mesmo nível.
4. Joelhos discretamente abaixo do quadril.
5. Pés apoiados no solo ou em descanso para os pés.
6. Ombros e quadril alinhados.
7. Punho em uma posição neutra (sem dobrar).
8. Encosto adaptado à curvatura da coluna.
9. Descanso de braço na altura do cotovelo.
10. Altura do assento abaixo do joelho.

Figura 1. Postura correta ao sentar em frente ao computador.

Prefira ambientes neutros, com superfícies não refletoras, pouco ruído e utilize iluminação adequada, com luz indireta de preferência.

ambientes domésticos onde mais frequentemente ocorrem os acidentes são: a cozinha, o banheiro, a sala de estar e o quarto.

Mesmo entre os idosos, existem diferenças quanto à epidemiologia dos traumas. Enquanto os mais velhos (acima de 75 anos) apresentam quedas predominantemente da cama e no banheiro, os idosos mais novos (acima de 60 anos) sofrem mais acidentes na sala de estar e na cozinha³.

Além disso, os idosos devem frequentar com regularidade o consultório de geriatria com o objetivo de identificar e tratar os possíveis déficits físicos e sensoriais que ocorrem na terceira idade e são diretamente relacionados com os acidentes domésticos⁴ (**Tabela 1**).

Tabela 1. Importância dos déficits físicos e sensoriais predisponentes para acidentes domésticos de idosos. Adaptada de: Devroey D, *et al.* Scand J Prim Health Care; 2002.³

| Sistemas | | | |
|-------------|-----|------------------------------------|-----|
| Locomotor | 34% | Neurológico | 21% |
| Psicológico | 23% | Vascular | 20% |
| Oftálmico | 14% | Endócrino, metabólico, nutricional | 6% |
| Outros | 7% | | |

As principais recomendações para prevenção de acidentes domésticos envolvendo idosos são:⁴⁻⁶

- Praticar atividades físicas regulares, por pelo menos 30 minutos ao dia, para melhoras do tônus muscular e do equilíbrio a fim de diminuir o risco de queda;
- Tratar e prevenir a osteoporose;
- Evitar passear após uso de medicações que causam sonolência;

- Melhorar a iluminação dos ambientes da casa, nunca deixando-os completamente escuros;
- Fixar barras de apoio no banheiro e em todas as escadas;
- Evitar degraus pela casa; quando presentes, utilizar superfície antiderrapante e bordas sinalizadas;
- Retirar tapetes ou fixar suas extremidades e bordas;
- Não utilizar produtos que deixam o piso escorregadio e não caminhar em pisos úmidos ou molhados.

Acidentes domésticos: como reconhecer a gravidade e buscar tratamentos de urgência

As primeiras medidas realizadas após um acidente doméstico vão depender do tipo do trauma ocorrido. Contudo é necessário sempre manter a calma e pedir ajuda a um familiar mais próximo.

Nos traumas mais graves que apresentem deformidades dos membros, grande inchaço local, sangramento abundante, perda da mobilidade articular ou dificuldade de caminhar mesmo após os cuidados (repouso e compressas), re-

comendamos que o membro acometido seja imobilizado ou, no caso de sangramento, seja feita a compressão da ferida com uma toalha ou um pano limpo e que o paciente seja levado ao pronto-socorro para uma avaliação médica imediata.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Keall MD, Piers N, Howden-Chapman P, Guria J, Cunningham CW, Baker MG. Cost-benefit analysis of fall injuries prevented by a programme of home modifications: a cluster randomised controlled trial. *Inj Prev.* 2017 Feb;23(1):22-6.
2. Labore Saúde Ocupacional. 25 dicas de ergonomia para quem trabalha com computador. [Internet]. Maringá (PR): Labore Saúde Ocupacional; 2017. Disponível em: <http://laboreweb.com.br/25-dicas-ergonomia-para-quem-trabalha-com-computador/>. Acesso em: outubro de 2020.
3. Devroey D, Van Casteren V, Walckiers D. The added value of the registration of home accidents in general practice. *Scand J Prim Health Care.* 2002;20(2):113-7.
4. Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, Lamb SE, Gates S, Cumming RG, et al. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Apr 15;(2):CD007146.
5. Liu-Ambrose T, Davis JC, Best JR, Dian L, Madden K, Cook W, et al. Effect of a Home-Based Exercise Program on Subsequent Falls Among Community-Dwelling High-Risk Older Adults After a Fall: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019 Jun 4;321(21):2092-2100.
6. Morello RT, Soh SE, Behm K, Egan A, Ayton D, Hill K, et al. Multifactorial falls prevention programmes for older adults presenting to the emergency department with a fall: systematic review and meta-analysis. *Inj Prev.* 2019;25(6):557-64.

LER e DORT - O crescente acometimento de trabalhadores brasileiros

Dr. Samir Hussem Salem

Lesões por esforços repetitivos (LER) ou distúrbios osteomusculares relacionados ao trabalho (DORT) são um problema crescente na população mundial, especialmente em países industrializados. A identificação de LER-DORT leva em conta, obrigatoriamente, o histórico de trabalho e a presença de dor, mas pode incluir, também, perda de força, parestesia, tremores, entre outros. Com o aumento contínuo de atividades mecanizadas nas últimas três décadas, observou-se em paralelo o crescimento de doenças ocupacionais como LER-DORT. A constatação é do estudo Saúde Brasil 2018, do Ministério da Saúde. Utilizando dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), o levantamento aponta que, entre os anos de 2007 e 2016, 67.599 casos de LER/DORT foram notificados. Nesse período, o total de registros cresceu 184%, passando de 3.212 casos, em 2007, para 9.122 em 2016,¹ especialmente com relação àquelas lesões associadas às regiões do pescoço e membros superiores (MMSS), que são atribuídas ao aumento do uso de computadores e outras máquinas. Algumas das principais doenças associadas a LER-DORT de MMSS são as sinovites e as tendinites de mão e punho e cotovelo, como síndrome do canal de Guyon, síndrome do túnel do carpo, epicondilites e algumas síndromes que envolvem o manguito rotador.²⁻⁴

As epicondilites são de longe as mais comuns das patologias que afetam o antebraço, sendo a epicondilite lateral a mais prevalente. Cerca de 2% da população mundial sofre com epicondilites, sobretudo em membros superiores (50% dos casos), e o pico de incidência ocorre entre a quarta e a quinta décadas de vida. Esse tipo de problema está

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: 17 de março de 2021

Aceito: 30 de abril de 2021

Correspondência
equipmedica@mpgrupo.com.br

Este artigo deve ser citado como:
Salem S H. LER e DORT - O crescente acometimento de trabalhadores brasileiros. Med Int Méx. 2021; 37 (Supl. 1): S16-S18.
<https://doi.org/10.24245/mim.v37iS1.5555>

diretamente relacionado ao esforço repetitivo e a movimentos de extensão do tipo *backhand* (do Inglês, “golpear a bola com as costas da palma da mão dominante voltada para a rede”); esse movimento afeta o extensor radial curto do carpo e 50% da borda superior do extensor comum dos dedos. Em uma análise microscópica, é possível verificar que as fibras do tendão normal são interrompidas por uma invasão característica de fibroblastos e tecido de granulação do tipo vascular, o que pode ser descrito como uma tendinose com hiperplasia angiofibroblástica.⁵

Como consequência, o paciente pode apresentar dor intensa e perda parcial da mobilidade dos punhos e mãos, sendo necessário o uso de analgésicos e anti-inflamatórios não hormonais (AINH) para alívio dos sintomas, conforme o grau de dor.^{6,7}

Em sua grande maioria, as doenças associadas a LER-DORT de membros superiores ocorrem durante a fase produtiva dos indivíduos e estão relacionadas com a queda progressiva da produtividade no trabalho.^{6,7}

Com a expectativa sucessiva de aumentos do uso de computadores, da jornada e da sobrecarga de trabalho que os diversos profissionais de variadas áreas vêm sofrendo, acredita-se que o número de casos de LER-DORT de MMSS crescerá nos próximos anos no mundo todo e, conseqüentemente, também os gastos associados ao tratamento.^{6,7} Um programa ergonômico intensivo, com avaliação da área de trabalho por profissional capacitado, adaptações do ambiente, aquisição de novos mobiliários e recomendações para pausa e postura correta durante o trabalho, reduz significativamente o desconforto das patologias que envolvem os membros superiores.^{6,7}

O tratamento supervisionado por um fisioterapeuta, uma vez por semana, também é

importante, consistindo na compressão manual dos pontos de gatilho miofasciais, no alongamento manual dos músculos e na aplicação de compressa fria intermitente associada a exercícios de alongamento. Os pacientes devem ser orientados a realizar, além de alongamento, exercícios de relaxamento em seus domicílios; aqueles que recebem orientações ergonômica e postural melhoram significativamente, com diminuição das queixas de dor.^{6,7}

A partir das condições apresentadas, a utilização clínica dos coxibes, anti-inflamatórios não esteroides (AINE) que são inibidores seletivos da proteína ciclo-oxigenase-2, vem se mostrando efetiva para o manuseio das complicações gastrointestinais, uma vez que leva a um bloqueio seletivo da inibição da cascata do ácido araquidônico. Isso é interessante, pois se evitam as complicações gastrointestinais altas, comuns nos AINEs não seletivos.⁸

Em minha prática clínica, sempre baseada em evidências científicas, foi possível notar que os pacientes sob meu supervisionamento obtiveram grandes benefícios com os esquemas terapêuticos empregados, com discreta tendência para maior diminuição da dor naqueles que usaram 90 mg de etoricoxibe em comparação aos que fizeram uso da dose de 60 mg. Isso provavelmente porque o fato de imobilizar ou usar órteses, como as do tipo suporte tennis elbow, já possibilita alguma melhora da dor principalmente em casos de síndromes compressivas do nervo interósseo posterior e nas epicondilites, que são as patologias que mais se aproximam do meu cotidiano atualmente. A dose do etoricoxibe que preconizo para a dor aguda é de 90 mg, com posologia única e diária, associada ou não com órteses, medicações tópica e injetável com corticosteroides, dependendo do quadro de dor do paciente no momento da consulta. Todo esse arsenal terapêutico também pode ser associado à fisioterapia.⁹

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Maeno M, Salerno V, Rossi DAG, Fuller R; Ministério da Saúde (BR); Secretaria de Atenção à Saúde; Departamento de Ações Programáticas Estratégicas; Área Técnica de Saúde do Trabalhador. Lesões por Esforços Repetitivos (LER), Distúrbios Osteomusculares Relacionados ao Trabalho (DORT). Protocolos de Atenção Integral à Saúde do Trabalhador de Complexidade Diferenciada. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2006. Disponível em: http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_ler_dort.pdf. Acesso em: dezembro de 2020.
2. Gravina MER. LER - Lesões por Esforços Repetitivos: uma reflexão sobre os aspectos psicossociais. *Saude soc.* 2002 Dez;11(2):65-87.
3. Helliwell PS. Diagnostic criteria for workrelated upper limb disorders. *Br J Rheumatol.* 1996;35(12):1195-6.
4. Governo Federal. Ministério da Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Lesões por esforços repetitivos (LER) - Distúrbios osteomusculares relacionados ao trabalho (DORT). Brasília: Ministério da Saúde. [Internet]; 2001. Disponível em: https://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/ler_dort.pdf. Acesso em: dezembro de 2020.
5. Kraushaar BS, Nirschl RP. Tendinosis of the elbow (tennis elbow). Clinical features and findings of histological, immunohistochemical, and electron microscopy studies. *J Bone Joint Surg Am.* 1999 Feb;81(2):259-78.
6. Bron C, Gast A, Dommerholt J, Stegenga B, Wensing M, Oostendorp RA. Treatment of myofascial trigger points in patients with chronic shoulder pain: a randomized, controlled trial. *BMC Med.* 2011;9:8.
7. Associação Brasileira de Medicina Física e Reabilitação; Sociedade Brasileira de Neurofisiologia Clínica. LER-DORT EM MMSS: Reabilitação. Gravataí [RS], São Paulo [SP]: Associação Brasileira de Medicina Física e Reabilitação; Sociedade Brasileira de Neurofisiologia Clínica; 2013. Disponível em: https://diretrizes.amb.org.br/_DIRETRIZES/ler-dort_em_mmss_reabilitacao/files/assets/basic-html/page-1.html. Acesso em: dezembro de 2020.
8. Silva CP, Perassolo M, Suyenaga E. Benefícios e riscos do uso de coxibes. *Rev Eletr Farm.* 2010;7(2):20.
9. Fadel G, Correia VD, Salimene ACM, Alfieri FM, Imamura M, Rosa CDP, et al. LER-DORT em membros superiores: reabilitação. *Acta Fisiátr.* 2013;20(2):83-8.

Considerações a respeito da artrite reumatoide e osteoartrite

Dr. João Carlos Belloti

Estratégias atuais de tratamento

O manejo da osteoartrose inicial apresenta uma ampla variedade de tratamentos, que podem incluir medidas farmacológicas e não farmacológicas. Devemos ter como metas minimizar a dor, otimizar a função e alterar o curso natural do desgaste da cartilagem articular. É um princípio do tratamento a instituição de uma terapia multimodal: mudança de estilo de vida e emprego de fármacos com melhores perfis de segurança, pois é prevista a utilização destes por longos períodos¹.

Dentre as medidas não farmacológicas, a perda de peso, associada à realização de atividades físicas, são as mais indicadas e têm papel fundamental para o êxito do tratamento. Estudos comparativos demonstram que a efetividade da instituição de atividades físicas, a despeito do aspecto clínico-radiológico da osteoartrose, é comparável à do uso de anti-inflamatórios não esteroidais. O médico deve ser enfático sobre o benefício das atividades físicas, também pela sua ação sobre o espectro de saúde geral do paciente. Os grandes desafios da atribuição de exercícios físicos se relacionam à taxa de aderência em longo prazo, especialmente em população em crescente envelhecimento e com condições clínicas associadas, tais como cardiopatias e depressão¹. Alguns anti-inflamatórios, como o etoricoxibe, apresentam robustos resultados de segurança; o uso deve ser sempre parcimonioso e decidido de maneira individual², ponderando os riscos e benefícios².

Quando diante de osteoartrite dos membros superiores, em articulações que não são de carga, é oportuna a educação para que se evitem atividades que possam aumentar a dor e a sobrecarga em articulações

Médico ortopedista e cirurgião de mão
Professor livre-docente da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-UNIFESP)
Chefe do Grupo de Mão da disciplina de Cirurgia da Mão da EPM – UNIFESP

Recebido: 01 de abril de 2021

Aceito: 30 de abril de 2021

Correspondência

equipemedica@mpgrupo.com.br

Este artigo deve ser citado como:

Belloti JC. Considerações a respeito da artrite reumatoide e osteoartrite. Med Int Méx. 2021; 37 (Supl. 1): S19-S22. <https://doi.org/10.24245/mim.v37iS1.5556>

específicas, tais como a articulação trapézio-metacarpal e as articulações interfalângicas distais dos dedos. Trata-se de articulações bastante suscetíveis à degeneração, seja pela sua instabilidade intrínseca (articulação trapézio-metacarpal), seja por sua pequena área de contato (articulação interfalangeana). Dentre atividades que precisam ser “moduladas” podemos citar: artesanato em geral, jardinagem, tricô, dentre outras. Entretanto uma revisão sistemática de alto rigor metodológico relata que a osteoartrite das articulações das mãos deve seguir as mesmas diretrizes de osteoartrite de grandes articulações, especialmente com a prescrição de exercícios sob orientação. Exercícios para as mãos parecem diminuir a rigidez articular, melhorar a dor e a qualidade de vida³.

Nas articulações das mãos e do punho é também importante notar a frequente dissociação entre os estudos de imagem e o status clínico, pois é comum encontrarmos pacientes com doença articular avançada (esclerose subcondral, cistos, geodos e subluxação) e absolutamente oligossintomáticos. Nesse cenário, o apoio de terapeutas ocupacionais para adaptação de órteses em atividades do dia a dia é de grande benefício, tanto para evitar o avanço de deformidades quanto para modular os sintomas vigentes¹.

A artrite reumatoide é uma doença autoimune de caráter progressivo e crônico. Apresenta degeneração articular - tal como a osteoartrite -, entretanto suas características clínicas e radiográficas são diferentes. Podem estar presentes: rigidez articular que perdura por mais de uma hora, derrame articular em mais de três articulações, nódulos reumatoides, radiografias demonstrando erosão óssea e osteopenia, artrite simétrica, presença de fator reumatoide positivo e artrite nas mãos. Cabe o destaque que geralmente as articulações interfalângicas distais são preservadas na doença^{1,2}.

Dentre as opções de terapias farmacológicas, em especial para população em fase de envelhecimento, podemos utilizar anti-inflamatórios tópicos, que apresentam a vantagem de serem passíveis de indicação para pacientes com diversas comorbidades devido ao seu bom perfil de tolerabilidade. Tais fármacos são especialmente úteis na osteoartrite de articulações superficiais, tais como as dos joelhos e das mãos, visto que o invólucro de partes moles não impede a absorção do medicamento¹. O uso de anti-inflamatórios não esteroidais por via oral, especialmente nas presenças de artrite reumatoide ou osteoartrite, acometimento poliarticular ou avançada degeneração articular, é bastante útil. Deve-se contrabalancear os riscos de toxicidades renal, gastrointestinal e cardíaca, especialmente se a opção é manter a medicação por longo prazo, pois auxilia na estabilização e na degradação da cartilagem, aumentando a produção de matriz cartilaginosa⁴.

Em população jovem, tais como atletas de alta performance, é oportuno salientar o desenvolvimento precoce de osteoartrite. Dentre os diversos anti-inflamatórios não hormonais, pode-se utilizar o Arcoxia® (etoricoxibe), que se mostra efetivo e apresenta bom poder anti-inflamatório, adequado perfil de segurança, além de ser aprovado pelo Comitê Olímpico Internacional (COI)⁵.

Existem diversas alternativas e podemos enumerar algumas: usos de condroitina e glicosamina, plasma rico em plaquetas e colágeno hidrolisado. Para a maioria delas, contudo, o corpo das evidências científicas ainda não conseguiu definir a sua efetividade, e devem ser consideradas por meio da avaliação individual. Dentre essas opções, estudos preliminares reportam a utilização do ácido hialurônico por via oral como alternativa em curto prazo, especialmente como opção para a redução dos usos de analgésicos e anti-inflamatórios⁶.

Em resumo, a degeneração articular é uma condição presente em um grande número de doenças, tais como a osteoartrite e a artrite reumatoide. Devemos lançar mão de estratégia multimodal: focando em medidas comportamentais e estratégia farmacológica¹.

Artrite reumatoide

A artrite reumatoide é uma doença em que ocorre inflamação do tecido que reveste diversas articulações do corpo humano. Essa inflamação tem comportamento simétrico, ou seja, afeta ambos os lados como, por exemplo, articulação dos punhos esquerdo e direito. Não existe uma causa bem definida para essa doença, mas ela decorre do aumento de substâncias inflamatórias que o corpo produz. A artrite reumatoide frequentemente acomete articulações como as dos quadris, dos joelhos, dos tornozelos, dos punhos e das mãos¹.

Por conta dessa inflamação exagerada e descontrolada ocorre uma gradual e progressiva destruição da articulação, especialmente na região de sua cartilagem. Tal fato leva a deformidades, à dor e à perda de função. Quando não controlados, esses eventos levam à perda de capacidade para execução de atividades do cotidiano, o que afeta muito a qualidade de vida desses pacientes, com impactos individual e social¹.

O diagnóstico da artrite reumatoide deve ser feito por um médico. Esse processo leva em conta aspectos clínicos e também radiografias e exames de sangue.

Parte do tratamento dessa doença se resume ao diagnóstico precoce, ou seja, antes que existam destruição das articulações e deformidades. O diagnóstico precoce é útil, pois permite o controle do processo inflamatório, o que muitas vezes é um grande desafio e deve ser conduzido por um

médico com familiaridade com a doença, tais como ortopedistas, fisiatras e reumatologistas¹.

Para o controle da doença, utilizam-se anti-inflamatórios e medicações que modulam a resposta do organismo à inflamação. Trata-se de doença que necessita de tratamento por equipe multidisciplinar, incluindo fisioterapeutas, terapeutas de mão, psicólogos, dentre outros².

OSTEOARTRITE

A osteoartrite (ou artrose) é uma doença na qual ocorre desgaste da cartilagem articular. Trata-se da forma mais comum de inflamação e desgaste articular e geralmente está associada ao envelhecimento, embora possa ocorrer em adultos jovens. Diferentemente da artrite reumatoide, ela não ocorre em diversas articulações ao mesmo tempo, acometendo uma ou poucas articulações e geralmente de comportamento assimétrico (por exemplo, afeta o lado direito e preserva o esquerdo). Na osteoartrite existe um padrão em que há predomínio de degeneração (desgaste), enquanto na artrite reumatoide o processo inflamatório é o predominante¹.

Os pacientes com osteoartrite apresentam dor, rigidez articular (principalmente matinal), inflamação e calor locais, além de acúmulo de líquido na articulação. Há a piora progressiva e muitas vezes podem existir alterações mecânicas, como a mudança do eixo de um membro (por exemplo, “joelho torto”, “geno valgo”). Por conta dos sintomas progressivos, existem associada fraqueza muscular e sensação de falseio da articulação (por exemplo, sensação de “joelho solto”). Existe, também, a associação de sobrecarga mecânica, tal como ocorre nos desportistas e obesos. O diagnóstico é clínico e radiográfico.

O tratamento se baseia nos controles da dor e do processo inflamatório com os usos de analgésicos e anti-inflamatórios². Atividades físicas

moderadas associadas ao fortalecimento muscular também são benéficas³. Fatores relacionados, tais como obesidade e alterações grosseiras do alinhamento de membros, podem ser corrigidos. Terapias alternativas, tais como suplementação com colágeno ou ácido hialurônico, podem ser úteis em situações específicas, mas ainda não é clara sua efetividade em longo prazo^{4,5}.

ESTEJA ATENTO A AÇÕES QUE PODEM MELHORAR A DOR:

- Mantenha-se ativo: tenha rotina de exercícios de baixo impacto e alongamentos.
- Controle o ganho de peso.
- Abuse de métodos físicos: use gelo nas articulações, 3-4 vezes ao dia, 15 minutos por vez.
- Nos casos de quadros agudos e de dor intensa, procure o seu médico para poder

lhe recomendar o tratamento ideal para seu caso.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Post TW, editor. UpToDate. Waltham. [Site]. Waltham, MA: UpToDate Inc.; [s.d.]. Disponível em: <https://www.uptodate.com>. Acesso em: fevereiro de 2021.
2. Zhang S, Zhang Y, Liu P, Zhang W, Ma JL, Wang J. Efficacy and safety of etoricoxib compared with NSAIDs in acute gout: a systematic review and a meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2016 Jan;35(1):151-8.
3. Østerås N, Kjekshus I, Smedslund G, Moe RH, Slatkowsky-Christensen B, Uhlig T, Hagen KB. *J Rheumatol*. 2017 Dec;44(12):1850-8.
4. Ammar TY, Pereira TAP, Mistura SLL, Kuhn A, Saggini JI, Lopes Júnior OV. Viscosuplementação no tratamento da osteoartrose do joelho: uma revisão da literatura. *Rev Bras Ortop*. 2015 Oct;50(5):489-94.
5. World Anti-Doping Agency (WADA). [Site]. Montreal (Quebec): WADA; 2021. Disponível em: www.wada-ama.org. Acesso em: fevereiro de 2021.
6. Oe M, Tashiro T, Yoshida H, Nishiyama H, Masuda Y, Maruyama K, et al. Oral hyaluronan relieves knee pain: a review. *Nutr J*. 2016 Jan 27;15:11.

Terapia com testosterona e função renal em homens com hipogonadismo

Dr. João Egidio Romão Junior

INTRODUÇÃO

A testosterona tem um papel importante na fisiologia cardiovascular e na saúde metabólica. O declínio gradual dos níveis de testosterona relacionado ao avançar da idade em homens é uma situação clínica bem estabelecida¹, resultando em um estado de hipogonadismo tardio funcional. Esses níveis reduzidos de testosterona são associados, de acordo com um grande número de estudos, com o aparecimento de componentes da síndrome metabólica (dislipidemias, disglícemia, hipertensão arterial e aumento da gordura abdominal), o desenvolvimento da aterosclerose e um conseqüente aumento do risco cardiovascular^{2,3}.

Estudos populacionais sugerem que baixos níveis séricos de testosterona endógena são um fator de risco para eventos cardiovasculares, e que os níveis fisiológicos de testosterona estão associados a um efeito protetor no sistema vascular⁴, embora esses estudos não possam estabelecer causalidade ou excluir causalidade reversa, e algumas dessas associações podem resultar de confusão residual.

Vários estudos observacionais demonstraram que a terapia com testosterona em pacientes com hipogonadismo reduziu a mortalidade e produziu melhorias nos fatores de risco de doenças cardiovasculares, como reduções da massa gorda, da obesidade e da pressão arterial, além de melhora no controle glicêmico⁴⁻⁷.

A doença renal crônica é um importante problema médico e de saúde pública⁸. A cada dia, em todo o mundo, observa-se uma crescente incidência de doença renal crônica motivada principalmente pelo envelhecimento da população e pelas prevalências crescentes de obe-

Médico nefrologista
Doutor em Nefrologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP)

Recebido: 01 de abril de 2021

Aceito: 30 de abril de 2021

Correspondência
equipemedica@mpgrupo.com.br

Este artigo deve ser citado como:
Romão Junior JE. Terapia com testosterona e função renal em homens com hipogonadismo. Med Int Méx. 2021; 37 (Supl. 1): S23-S27.
<https://doi.org/10.24245/mim.v37iS1.5557>

sidade, diabetes melito e de hipertensão arterial, certamente as maiores causas globais da doença renal crônica⁸⁻¹⁰. Atualmente é bem aceito que alterações funcionais renais são um fator de risco importante para doenças cardiovasculares, quer o aparecimento de excreção aumentada de albumina em urina, quer a redução na taxa de filtração glomerular^{9,10}. Evidências sugerem que a doença renal crônica é equivalente ao diabetes como um importante fator de risco coronariano¹¹.

No tocante à doença renal crônica, pouco se conhece a respeito da terapêutica prolongada com testosterona sobre a função renal e a progressão da doença renal crônica em homens com hipogonadismo. Diversos trabalhos mostraram que níveis reduzidos de testosterona tinham associação independente com uma função renal diminuída em homens com idades > 60 anos, mesmo após correção para fatores confundidores, como pressão arterial, obesidade, dislipidemia ou diabetes¹¹⁻¹³.

O objetivo deste artigo de revisão é abordar os recentes estudos sobre a reposição de testosterona e seus benefícios sobre a função renal em homens com hipogonadismo.

HIPOGONADISMO E PREVENÇÃO DE RISCOS

Os efeitos benéficos da reposição prolongada de testosterona em homens com hipogonadismo tardio são bem conhecidos, com estudos mostrando que tal medida é bem tolerada, tem boa adesão, causa alto nível de satisfação dos pacientes, provoca a redução dos níveis dos componentes da síndrome metabólica e diminui a mortalidade relacionada à doença cardiovascular¹⁴⁻¹⁶.

A terapia com testosterona em longo prazo em homens com hipogonadismo parece ser uma abordagem eficaz para alcançar melhorias sus-

tentadas nos parâmetros antropométricos, na função cardiometabólica e no risco de eventos de doença cardiovascular¹⁴⁻¹⁵.

Diversos estudos relataram reduções de incidência de infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e mortalidade em homens com hipogonadismo que recebem terapia prolongada com testosterona^{5,14-18}.

Somem-se a isso os benefícios clínicos consideráveis da terapia com testosterona nesses homens, como melhoras no desejo sexual e na função erétil^{15,18}, aumentos de energia, bom humor e vitalidade^{18,19}, crescimento da massa corporal magra¹⁷⁻¹⁹, decréscimo da massa de gordura corporal¹⁹ e diminuição da gordura abdominal²⁰. Deve-se ressaltar que alguns estudos retrospectivos e ensaios randomizados sugerem que a terapia de substituição de testosterona poderia aumentar o risco de doenças cardiovasculares⁴. No entanto nenhum ensaio de terapia de substituição de testosterona publicado até o momento foi projetado ou adequadamente alimentado para avaliar eventos cardiovasculares; portanto, a segurança cardiovascular dessa terapia permanece incerta⁴.

HIPOGONADISMO, DOENÇA RENAL E TESTOSTERONA

Os mecanismos pelos quais a deficiência de testosterona poderia reduzir cronicamente a função renal precisam ser mais bem conhecidos²¹.

O estado de hipogonadismo poderia levar a uma função renal reduzida, independentemente das alterações metabólicas relacionadas à síndrome metabólica, por alterações hemodinâmicas, visto ser a testosterona indutora de vasodilatação em vasos renais, mediada por óxido nítrico; assim, o hipogonadismo poderia desencadear disfunção endotelial por isquemia renal²².

A inflamação poderia também ser um mediador da lesão renal induzida por deficiência de testosterona, havendo dados que relacionaram a reposição de testosterona com a redução de níveis de citocinas inflamatórias ou marcadores de inflamação^{23,24}.

Da mesma forma, os efeitos de reposição de testosterona em marcadores de função renal em homens com hipogonadismo foram pouco estudados^{24,25}.

Um estudo recente de registro observacional e prospectivo mostrou os efeitos benéficos da terapia com testosterona em marcadores de função renal, como ureia e creatinina sérica, taxa de filtração glomerular e ácido úrico, em homens hipogonadais²⁵. Foram acompanhados 505 homens (idade média 61,4±9,7 anos) com deficiência de testosterona (níveis séricos ≤ 350 ng/dl ou ≤ 12,1 nmol/l) e analisados ao longo de oito anos²⁵.

O grupo compreendeu 321 pacientes que receberam 1.000 mg de undecilato de testosterona a cada 12 semanas por via parenteral; os demais 184 pacientes não receberam a terapia e constituíram o grupo controle²⁵.

No grupo tratado observou-se uma elevação imediata dos níveis séricos de testosterona, que se mantiveram sustentados (15,98 nmol/l) ao longo do período de estudo, enquanto no grupo controle a média da concentração de testosterona foi de 9,24 nmol/l. No grupo controle observou-se, ao longo dos oito anos, uma redução leve, mas estatisticamente significativa, na taxa de filtração glomerular (de 90,8±20,2 para 87,0±26,0 ml/min/1,73 m²; *p* < 0,001), enquanto no grupo tratado houve aumento considerável na taxa de filtração glomerular (de 86,6±12,8 para 98,5±8,6 ml/min/1,73 m²; *p* < 0,001), sendo as médias anuais da taxa de filtração glomerular substancialmente maiores no grupo tratado, a

cada ano, quando comparadas com as do grupo controle²⁵ (Figura 1).

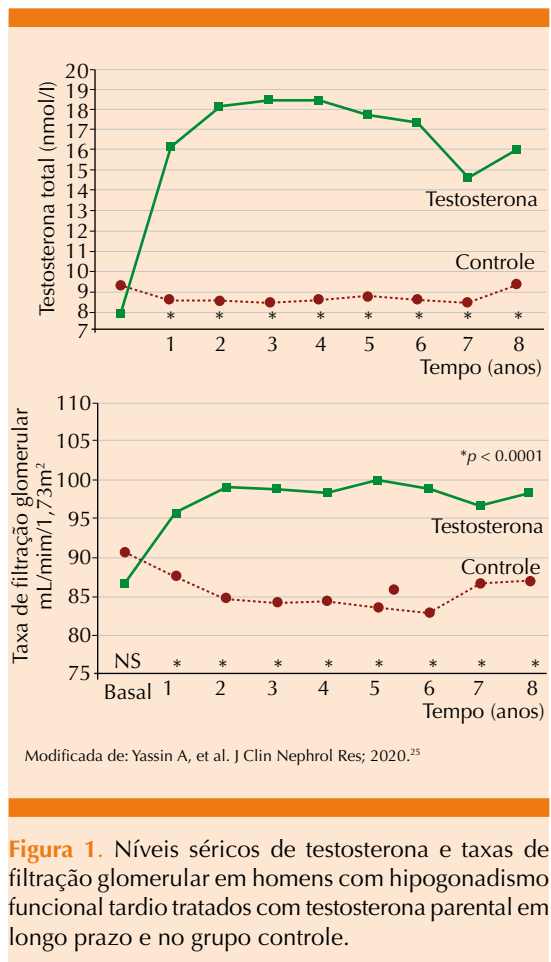


Figura 1. Níveis séricos de testosterona e taxas de filtração glomerular em homens com hipogonadismo funcional tardio tratados com testosterona parenteral em longo prazo e no grupo controle.

CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

A terapia de reposição de testosterona em longo prazo em homens com hipogonadismo tardio parece ser uma abordagem eficaz para alcançar melhorias sustentadas nos parâmetros antropométricos, na função cardiometabólica e no risco de eventos de doença cardiovascular.

Instigantes são os resultados descritos de que a terapia de reposição prolongada de testosterona

em homens hipogonadais melhora a função renal, em comparação com a leve piora observada em pacientes sem intervenção²⁵.

Como a presença e a gravidade da doença renal crônica estão relacionadas como causas independentes e importantes de eventos cardiovasculares^{10,13}, essa melhora observada na taxa de filtração glomerular poderia contribuir para a redução da mortalidade associada à doença cardiovascular nessa população de homens com hipogonadismo funcional.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- Handelsman DJ, Yeap B, Flicker L, Martin S, Wittert GA, Ly LP. Age-specific population centiles for androgen status in men. *Eur J Endocrinol*. 2015 Dec;173(6):809-17.
- Akishita M, Fukai S, Hashimoto M, Kameyama Y, Nomura K, Nakamura T, et al. Association of low testosterone with metabolic syndrome and its components in middle-aged Japanese men. *Hypertens Res*. 2010 Jun;33(6):587-91.
- Torkler S, Wallaschofski H, Baumeister SE, Völzke H, Dörr M, Felix S, et al. Inverse association between total testosterone concentrations, incident hypertension and blood pressure. *Aging Male*. 2011 Sep;14(3):176-82.
- Gagliano-Jucá T, Basaria S. Testosterone replacement therapy and cardiovascular risk. *Nat Rev Cardiol*. 2019;16(9):555-74.
- Yeap BB, Alfonso H, Chubb SA, Hankey GJ, Handelsman DJ, Golledge J, et al. In older men, higher plasma testosterone or dihydrotestosterone is an independent predictor for reduced incidence of stroke but not myocardial infarction. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Dec;99(12):4565-73.
- Soisson V, Brailly-Tabard S, Helmer C, Rouaud O, Ancelin ML, Zerhouni C, Guiochon-Mantel A, Scarabin PY. A J-shaped association between plasma testosterone and risk of ischemic arterial event in elderly men: the French 3C cohort study. *Maturitas*. 2013 Jul;75(3):282-8.
- Haring R, Völzke H, Steveling A, Krebs A, Felix SB, Schöfl C, et al. Low serum testosterone levels are associated with increased risk of mortality in a population-based cohort of men aged 20-79. *Eur Heart J*. 2010 Jun;31(12):1494-501.
- Romão Junior JE. Doença Renal Crônica: Definição, Epidemiologia e Classificação *J Bras Nefrol*. 2004;26(3 Supl.1):1-3.
- Yang H, Fogo AB. Cell Senescence in the aging kidney. *J Am Soc Nephrol* 2010;21(9):1436-9.
- Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, Manns BJ, Klarenbach S, Pannu N, et al; Alberta Kidney Disease Network. Risk of coronary events in people with chronic kidney disease compared with those with diabetes: a population-level cohort study. *Lancet*. 2012 Sep 1;380(9844):807-14.
- Kurita N, Horie S, Yamazaki S, Otani K, Sekiguchi M, Onishi Y, et al. Low Testosterone Levels and Reduced Kidney Function in Japanese Adult Men: The Locomotive Syndrome and Health Outcome in Aizu Cohort Study. *J Am Med Dir Assoc*. 2016 Apr 1;17(4):371.e1-6.
- Eriksen BO, Ingebretsen OC. The progression of chronic kidney disease: a 10-year population-based study of the effects of gender and age. *Kidney Int*. 2006;69(2):375-82.
- Silbiger S, Neugarten J. Gender and human chronic renal disease. *Gend Med*. 2008;5(Suppl A):53-510.
- Traish AM, Haider A, Haider KS, Doros G, Saad F. Long-Term Testosterone Therapy Improves Cardiometabolic Function and Reduces Risk of Cardiovascular Disease in Men with Hypogonadism: A Real-Life Observational Registry Study Setting Comparing Treated and Untreated (Control) Groups. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2017 Sep;22(5):414-433.
- Corona G, Maseroli E, Rastrelli G, Isidori AM, Sforza A, Mannucci E, et al. Cardiovascular risk associated with testosterone-boosting medications: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf*. 2014;13(10):1327-51.
- Anderson JL, May HT, Lappé DL, Bair T, Le V, Carlquist JF, et al. Impact of Testosterone Replacement Therapy on Myocardial Infarction, Stroke, and Death in Men with Low Testosterone Concentrations in an Integrated Health Care System. *Am J Cardiol*. 2016 Mar 1;117(5):794-9.
- Snyder PJ, Bhasin S, Cunningham GR, Matsumoto AM, Stephens-Shields AJ, Cauley JA, et al; Testosterone trials investigators. effects of testosterone treatment in older men. *N Engl J Med*. 2016;374(7):611-24.
- Hackett G, Cole N, Bhartia M, Kennedy D, Raju J, Wilkinson P. Testosterone replacement therapy with long-acting testosterone undecanoate improves sexual function and quality-of-life parameters vs. placebo in a population of men with type 2 diabetes. *J Sex Med*. 2013 Jun;10(6):1612-27.
- Srinivas-Shankar U, Roberts SA, Connolly MJ, O'Connell MD, Adams JE, Oldham JA, et al. Effects of testosterone on muscle strength, physical function, body composition, and quality of life in intermediate-frail and frail elderly men: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Feb;95(2):639-50.
- Khurana KK, Navaneethan SD, Arrigain S, Schold JD, Nally JV Jr, Shoskes DA. Serum testosterone levels and mortality in men with CKD stages 3-4. *Am J Kidney Dis*. 2014 Sep;64(3):367-74.
- Tomaszewski M, Charchar FJ, Maric C, Kuzniewicz R, Gola M, Grzeszczak W, et al. Inverse associations between androgens and renal function: the Young Men Cardiovascular Association (YMCA) study. *Am J Hypertens*. 2009 Jan;22(1):100-5.
- Molinari C, Battaglia A, Grossini E, Mary DA, Vassanelli C, Vacca G. The effect of testosterone on regional blood flow in prepubertal anaesthetized pigs. *J Physiol*. 2002 Aug 15;543(Pt 1):365-72.

23. Malkin CJ, Pugh PJ, Jones RD, Kapoor D, Channer KS, Jones TH. The effect of testosterone replacement on endogenous inflammatory cytokines and lipid profiles in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Jul;89(7):3313-8.
24. Soljancic A, Ruiz AL, Chandrashekar K, Maranon R, Liu R, Reckelhoff JF, et al. Protective role of testosterone in ischemia-reperfusion-induced acute kidney injury. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2013 Jun 1;304(11):R951-8.
25. Yassin A, Almeahmadi Y, Alwani M, Mahdi M, Jaber A, Talib R, et al. Long-term testosterone therapy improves renal function in men with hypogonadism: A Real-life Prospective Controlled Registry. *J Clin Nephrol Res.* 2020;7(1):1095-102.

Por que escolher a codeína?

Dr. Fernando Nogueira Zambone Pinto

INTRODUÇÃO

A codeína é um agonista seletivo dos receptores opioides do tipo mu, envolvidos na transmissão da dor. Pelo menos em parte, o efeito analgésico da codeína é devido à sua conversão em morfina e seus metabólitos.¹ Esse processo é mediado pela isoenzima CYP2D6. Embora essa enzima possa apresentar variações individuais, seu fenótipo de expressão não está necessariamente correlacionado com o nível de analgesia alcançado com esse fármaco.²

Tabela 1. Revisão da farmacocinética da codeína¹

| Concentração máxima: 60 minutos | Alimentos não afetam a absorção |
|---------------------------------|--|
| Grande volume de distribuição | Baixa ligação às proteínas plasmáticas |
| Meia-vida curta (cerca de 3 h) | Eliminação sobretudo renal |

Dosagem

A codeína é caracterizada por sua meia-vida curta,³ o que a torna uma opção adequada para o controle da dor de curto prazo. Esse analgésico é indicado por via oral, em doses de 15 a 60 mg a cada quatro a seis horas, com dose máxima de 360 mg ao dia. A dose inicial pode ser titulada com base na resposta individual do paciente e no controle da dor.⁴

A codeína não tem efeito arritmogênico como a metadona. Inclusive, nesse aspecto, a codeína é mais segura do que o tramadol e a oxiconona, que apresentam risco intermediário para arritmia, com aumento do intervalo QT.⁵

Ortopedia e Traumatologia pela FMR-P-USP
Cirurgia da Mão pela FMABC

Recebido: 11 de março de 2021

Aceito: 30 de abril de 2021

Correspondência
equipemedica@mggrupo.com.br

Este artigo deve ser citado como:
Zambone Pinto FN. Por que escolher a codeína?. Med Int Méx. 2021; 37 (Supl. 1): S28-S30.
<https://doi.org/10.24245/mim.v37iS1.5558>

Tabela 2. Parâmetros para individualizar a dose de codeína⁴

| Considerar a dose diária total |
|--|
| Avaliar se o paciente recebeu opioides anteriormente |
| Definir as condições geral e clínica do paciente |
| Considerar o uso simultâneo de outros fármacos |
| Avaliar o tipo e a gravidade da dor |

Quando indicar a codeína?

Na década de 1980, a Organização Mundial da Saúde propôs diretrizes para a chamada “escada da dor”, que consiste em três “degraus”, dependendo da intensidade da dor (não de sua causa).⁶ No entanto esse esquema de analgesia foi projetado especificamente para dor oncológica, portanto sua utilidade em outras áreas, como dor aguda ou dor pós-operatória, é um motivo para discussão.⁷

Em vez disso, no quadro atual de avaliação e mensuração contínua da dor, tem sido sugerido alcançar o controle imediato e adequado da dor de acordo com sua intensidade e sua etiologia, o que representa um modelo válido tanto para a dor aguda quanto para a dor crônica, tanto as de origem oncológica quanto as causadas por outros fatores.⁷ Assim, na presença de dor de intensidade moderada é possível iniciar analgesia com estratégias como a codeína.

Dessa forma, no caso de dor pós-operatória, há evidências obtidas em uma revisão de 35 estudos (1.223 pacientes tratados com dose pós-cirúrgica de 60 mg de codeína e 1.252 participantes que receberam placebo). Combinando todos os tipos de cirurgia, o alívio da dor de pelo menos 50% foi alcançado em 26% dos indivíduos que tomaram 60 mg de codeína versus 17% para placebo (benefício relativo: 1,5, intervalo de confiança 95% [IC de 95%]: 1,3 a 1,7). A necessidade de indicação de analgesia adicional nas próximas quatro a seis horas foi

de 38% para codeína, em comparação com 46% para placebo (risco relativo: 0,79; IC de 95%: 0,69 a 0, 91).⁸

Em relação à dor musculoesquelética, há experiência sobre a utilidade da codeína em pacientes com artrite reumatoide ou osteoartrite, com evidências de redução significativa da dor e um perfil de tolerabilidade adequado.⁹

Da mesma maneira, há evidências recentes de um estudo retrospectivo que incluiu pacientes adultos avaliados em um pronto-socorro com uma fratura femoral ou tibial ou ambas; em 40% dos casos, eram indivíduos com lesões múltiplas. Observou-se que o tratamento com um opioide fraco, como a codeína, pode ser suficiente para o manejo da dor nesses pacientes.¹⁰

A eficácia da codeína foi confirmada mesmo com a indicação de baixas doses desse medicamento. Uma metanálise recente incluindo 3.378 pacientes com dor aguda de várias etiologias avaliou a eficácia de uma dose de até 30 mg de codeína. Em 12 dos 16 estudos incluídos na avaliação, a administração de codeína é caracterizada por uma eficácia analgésica superior à de diferentes agentes comparativos.¹¹

Tolerabilidade

A maioria das reações adversas produzidas pela administração de opioides são características de qualquer agente desse grupo de fármacos; consequentemente, eles tendem a ser considerados “efeitos de classe”.¹²

No entanto algumas diferenças específicas que podem ser observadas são reconhecidas. Em um estudo de que participaram 150 pacientes com dor oncológica secundária a doenças avançadas, com idade média de 62 anos, os indivíduos foram acompanhados por seis meses. A administração de uma dose média de 180 mg

Tabela 3. Efeitos adversos “de classe” dos opiáceos¹²

| |
|---|
| Sistema nervoso central: distúrbios do humor, miose, vertigem, sedação |
| Sistema respiratório: depressão respiratória, redução da depuração mucociliar |
| Sistema cardiovascular: vasodilatação, inotropismo negativo |
| Sistema digestivo: constipação, náusea, vômito, xerostomia |
| Pele: rubor, prurido |

por dia (intervalo: 30 a 270 mg) foi associada a uma redução da dor quantificada por uma escala analógica de 7,1/10 pontos para 1,3/10 pontos. Nenhum paciente apresentou toxicidade grave e o perfil de eventos adversos, dos quais a constipação foi o mais comum, foi considerado controlável. Além disso, foi verificada uma alta taxa de adesão ao tratamento.¹³

Do ponto de vista das interações medicamentosas, são recomendados cuidados semelhantes aos relacionados a outros opiáceos, como evitar sua combinação com diversos antidepressivos, bem como medicamentos com efeito agonista parcial opioide.¹⁴

CONCLUSÃO

A codeína é um medicamento com eficácia analgésica comprovada, índices de segurança adequados e um perfil de tolerabilidade conhecido. Sua utilidade tem sido demonstrada em modelos de dor de diferentes etiologias no contexto de altas taxas de adesão ao tratamento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. DrugBank. [Database]. Codeine. [Internet]. [s.l.]: DrugBank; 2021. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00318>. Consultado em: Janeiro de 2021.
2. Williams DG, Patel A, Howard RF. Pharmacogenetics of codeine metabolism in an urban population of children and its implications for analgesic reliability. *Br J Anaesth*. 2002;89(6):839-45.
3. Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, et al (editors); American Pharmacists Association. *Drug Information Handbook*. Hudson (OH): Lexi-Comp, Inc. 2008-2009.
4. Food and Drug Administration (FDA). Codeine sulfate. Food and Drug Administration Factsheet. [Internet]. Silver Spring, MD: FDA; 2013. Disponível em: <https://bit.ly/2XCG-nIH>. Consultado em: janeiro enero de 2021.
5. Behzadi M, Joukar S, Beik A. Opioids and Cardiac Arrhythmia: A Literature Review. *Med Princ Pract*. 2018;27(5):401-14.
6. Ventafridda V, Saita L, Ripamonti C, De Conno F. WHO guidelines for the use of analgesics in câncer pain. *Int J Tissue React*. 1985;7(1):93-6.
7. Torres LM, Calderón E, Pernia A, Martínez - Vázquez J, Micó JA. De la escalera al ascensor. *Rev Soc Esp Dolor*. 2002;9:289-90.
8. Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Single dose oral codeine, as a single agent, for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;2010(4):CD008099.
9. Ytterberg SR, Mahowald ML, Woods SR. Codeine and oxycodone use in patients with chronic rheumatic disease pain. *Arthritis Rheum*. 1998;41(9):1603-12.
10. Reich MS, Klahs KJ, Fernandez I, Nguyen MP. Alleviation of Pain After Femur and Tibia Shaft Fractures Using Nothing Stronger Than Codeine and Tramadol. *J Orthop Trauma*. 2020;34(2):e56-9.
11. Čelić I, Bach-Rojecky L, Merčep I, Soldo A, Petrak AK, Bučan A. Resolving Issues About Efficacy and Safety of Low-Dose Codeine in Combination Analgesic Drugs: A Systematic Review. *Pain Ther*. 2020;9(1):171-94.
12. Quintana López B. Envejecimiento humano y farmacología de los opioides. Un tema para reflexionar. *Medisur*. 2012;10(6):511-8.
13. Moura GL, Giublin M, Albini L, Pasquini R, Viana K, Cichoski F. Effectiveness, safety and tolerability of codeine in cancer patients. *J Clin Oncol*. 2006;24(18_suppl): 18577.
14. Ruiz F. Interacciones de los analgésicos: Un enfoque práctico para el clínico. *Rev Colomb Anestesiología*. 2000;28(3):1-4.

Eszopiclona de A a Z mitos e verdades

Dra. Andrea C. Toscanini

INSÔNIA

A insônia é um transtorno com alta prevalência, podendo afetar de 10% a 53% da população, dependendo da região geográfica e do sistema diagnóstico utilizado.¹ A presença de insônia é mais comumente observada em mulheres e idosos e está fortemente associada à piora da saúde física e mental.²

Sintomas de insônia, de forma geral, são transitórios e grande parte da população já experimentou a “falta” de sono, sem, no entanto, prejuízo diurno capaz de comprometer as atividades rotineiras. Porém a persistência desses sintomas, associados a características específicas de frequência e duração, na presença de oportunidade e ambiente adequados de sono, e, ainda, prejuízo diurno configuram o transtorno de insônia crônica (**Quadro 1**).^{3,4,5}

O transtorno de insônia crônica se manifesta de diferentes formas e didaticamente podemos classificá-lo em três grupos:

1. **Insônia inicial:** dificuldade para iniciar o sono, comprometendo a latência para o início do sono (LIS);
2. **Insônia de manutenção:** dificuldade para manter o sono, devido a despertares noturnos que cursam com fragmentação e dificuldade para retomar o sono, e aumentam o tempo acordado após o início do sono (*wake after sleep onset* - WASO);
3. **Insônia final ou terminal:** despertar antes do horário planejado, configurando um despertar precoce matinal (DPM).

CRM 143393
Doutora pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP)
Médica do Programa de Transtornos do Sono do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da FMUSP
Presidente do Comitê de Sono da Associação Paulista de Medicina (APM)

Recebido: 12 de abril de 2021

Aceito: 30 de abril de 2021

Correspondência

equipemedica@mpgrupo.com.br

Este artigo deve ser citado como: C. Toscanini A. Eszopiclona de A a Z mitos e verdades. Med Int Méx. 2021; 37 (Supl. 1): S31-S38. <https://doi.org/10.24245/mim.v37iS1.5559>

Quadro 1. Apresenta os principais sistemas diagnósticos utilizados pela literatura aqui apresentada. A recomendação da Associação Brasileira de Sono (ABS) é que sejam utilizados os critérios da Classificação Internacional dos Distúrbios do Sono em sua 3ª ed.

| Sistemas diagnósticos |
|---|
| <p>DSM-IV (Manual Diagnóstico Estatístico de Transtornos Mentais V)</p> <p>A. Dificuldade em iniciar ou manter o sono ou sono não reparador com duração mínima de um mês.</p> <p>B. Consequente mal-estar clinicamente significativo ou dificuldades nos funcionamentos social, ocupacional ou em outra área importante.</p> <p>C. A perturbação não ocorre exclusivamente durante uma evolução de outra perturbação do sono.</p> <p>D. A perturbação não ocorre exclusivamente durante uma evolução de outra perturbação mental.</p> <p>E. A perturbação não se deve aos efeitos fisiológicos diretos de uma substância ou um estado físico geral.</p> |
| <p>DSM-V (Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais V)</p> <p>A. Queixas de insatisfação predominantes com a quantidade ou a qualidade do sono associadas a um ou mais dos seguintes sintomas:</p> <ol style="list-style-type: none"> Dificuldade para iniciar o sono; Dificuldade em manter o sono, despertares frequentes ou dificuldade para voltar a dormir após os despertares; Despertar antes do horário habitual com incapacidade de retornar ao sono. <p>B. A perturbação do sono causa sofrimento clinicamente significativo e prejuízo no funcionamento de diferentes áreas da vida do indivíduo.</p> <p>C. As dificuldades relacionadas ao sono ocorrem, ao menos, três vezes por semana.</p> <p>D. As dificuldades relacionadas ao sono permanecem por, ao menos, três meses.</p> <p>E. As dificuldades relacionadas ao sono ocorrem a despeito de oportunidade adequada para dormir.</p> <p>F. A insônia não pode ser explicada ou ocorre durante o curso de outro transtorno do sono.</p> <p>G. A insônia não é atribuída ao efeito de qualquer substância.</p> <p>H. A insônia não é explicada pela coexistência de condição médica.</p> |
| <p>ICSD-3 (Classificação Internacional dos Distúrbios do Sono 3ª ed.)</p> <p>A. O paciente relata um ou mais dos seguintes problemas:</p> <ol style="list-style-type: none"> Dificuldade para iniciar o sono; Dificuldade para manter o sono; Despertar antes do desejado. <p>B. O paciente relata um ou mais dos seguintes problemas relacionados à dificuldade para dormir à noite:</p> <ol style="list-style-type: none"> Fadiga/mal-estar; Prejuízo na atenção, com distração ou memória; Prejuízo social, familiar, ocupacional ou desempenho acadêmico; Perturbação no humor/irritabilidade; Sonolência diurna; Problemas comportamentais; Redução da motivação, energia ou iniciativa; Propensão a erros ou acidentes; Preocupação ou insatisfação com o sono. <p>C. As queixas de sono/vigília relatadas não podem ser explicadas apenas pela oportunidade inadequada (tempo suficiente destinado para o sono) ou circunstâncias inadequadas (ambiente seguro, escuro, silencioso e confortável) para o sono;</p> <p>D. As perturbações do sono e os sintomas diurnos associados ocorrem pelo menos três vezes na semana;</p> <p>E. As perturbações do sono e os sintomas diurnos associados estão presentes há pelo menos três meses;</p> <p>F. A dificuldade do sono/zviglia não pode ser mais bem explicada por outro transtorno do sono.</p> |

Em todas as situações, além do comprometimento da qualidade do sono há diminuição do tempo total de sono (TTS), cuja recomendação da Academia Americana de Medicina do Sono é de, ao menos, sete horas por noite. Dessa forma,

a diminuição do TTS está diretamente associada aos prejuízos subsequentes.

As consequências econômicas da insônia não tratada ultrapassam os U\$100 bilhões por ano

nos Estados Unidos, considerando os custos diretos com médicos, prescrições e procedimentos, e indiretos, associados a acidentes, à diminuição da produtividade e ao absenteísmo.^{7,8} Por outro lado, há que considerar as consequências cognitivas, sociais e vocacionais que prejudicam o funcionamento adequado dos seus portadores.⁹

No que se refere às complicações para a saúde, há três grandes grupos em que podemos alocar a maioria delas: transtornos de humor, transtornos de ansiedade/abuso e transtornos ou condições médicas (**Quadro 2**).¹⁰

Considerando as enormes consequências individuais e sociais da insônia, o tratamento é mandatório, havendo uma variedade de métodos eficazes com opções farmacológicas e não farmacológicas disponíveis. O Consenso de Insônia publicado recentemente pela Associação Brasileira de Sono mostra, para o tratamento farmacológico da insônia, as seguintes classes medicamentosas²⁰:

1. Recomendação:

- a. *On label* (ANVISA): agonistas seletivos do receptor GABA-A (p.ex.

ESZOPICLONA), agonista do receptor de melatonina MT1 e MT2.

- b. *Off label* (ANVISA): antidepressivos sedativos
- 2. **Não recomendado:** benzodiazepínicos, antipsicóticos, antiepilépticos, anti-histamínicos e fitoterápicos.
- 3. **Futura recomendação:** antagonista dos receptores de orexina (ainda não disponível no Brasil).

O QUE VOCÊ PRECISA SABER SOBRE A ESZOPICLONA?

A eszopiclona é um agonista seletivo do receptor GABA-A aprovado pelo FDA (*Food and Drug Administration*, o órgão regulador de medicamentos nos EUA) para tratamentos das insônias inicial e de manutenção sem restrição de uso em curto prazo e pela ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), para o tratamento da insônia em adultos. Essa molécula atua por meio do receptor GABA-A, ligando-se em suas subunidades 1, 2, 3 e 5, sendo considerada um hipnótico de terceira geração, com meia-vida aproximada de 5,8 horas e metabolização hepática. As doses

Quadro 2.

| Principais consequências da insônia para a saúde |
|---|
| Transtornos do humor |
| <ul style="list-style-type: none">• A insônia é considerado fator de risco para início e recorrência de depressão;¹¹• A insônia está entre os transtornos do sono que, por sua vez, podem ser sinais prodrômicos de episódios maníacos, mas não de depressão bipolar;¹²• Possível associação entre insônia e suicídio.¹³ |
| Transtornos de ansiedade / abuso |
| <ul style="list-style-type: none">• Pacientes portadores de insônia apresentam com frequência transtornos de ansiedade;¹⁴• A taxa de abuso de substâncias é duas vezes maior em pacientes portadores de insônia;¹⁵• A insônia pode ser um fator de risco para desenvolvimento de alcoolismo, assim como para re caídas em pacientes dependentes.¹⁶ |
| Condições médicas |
| <ul style="list-style-type: none">• Insônia está associada à diminuição da imunidade;¹⁷• Insônia é considerado fator de risco para doenças cardiovasculares e hipertensão;¹⁸• Insônia e má qualidade de sono estão associadas a aumento de mortalidade.¹⁹ |

recomendadas são de 3 mg para adultos e 2 mg para idosos, sendo adequado iniciar o tratamento a partir de 1 mg (meio comprimido).²¹

MITOS E VERDADES

Eszopiclona é um medicamento novo e ainda não há estudos suficientes que comprovem sua eficácia ou mostrem seus efeitos adversos. MITO.

A eszopiclona foi aprovada nos Estados Unidos em 2004 e, desde então, numerosos estudos foram e continuam sendo realizados em diferentes populações e condições. A Academia Americana de Medicina do Sono sugere o uso de eszopiclona para o tratamento das insônias inicial e de manutenção, com tendência à diminuição do WASO (tempo acordado após o início do sono). Considerando dados clínicos, há evidências apontando para melhora na latência para o início do sono (LIS), no tempo total de sono (TTS), na eficiência de sono (ES) e na qualidade de sono, com baixo risco de efeitos adversos.²²

Eszopiclona é um hipnótico sedativo seguro para o tratamento da insônia em idosos. VERDADE.

A eszopiclona foi considerada segura para o tratamento da insônia na população idosa. A recomendação para insônia inicial é começar com 1 mg ao se deitar (meio comprimido de 2 mg), podendo aumentar essa dose para 2 mg se indicado. Nessa população, a eszopiclona foi bem tolerada por períodos de até 12 semanas, sem o desenvolvimento de tolerância. Assim, 2 mg de eszopiclona configuram-se como um tratamento seguro e bem-tolerado em idosos.²³

Estudos randomizados mostram que, nos idosos, a eszopiclona aumenta o estágio N2 do hipnograma, sem alterar os estágios N1, N3 e REM.

Houve melhoras na LIS, na manutenção do sono e, conseqüentemente, nas funções diurnas, como alerta, concentração e bem-estar físico. Esses resultados foram observados em curto e longo prazos (até 12 semanas).²⁴

Eszopiclona oferece maior risco de queda, especialmente em idosos, o que leva a uma piora da qualidade de vida. MITO.

Metade dos adultos com mais de 60 anos apresentam queixas como dificuldade para iniciar ou manter o sono e sono de má qualidade, que podem estar associadas a prejuízo diurno nos desempenhos cognitivo e motor, além de conseqüências à saúde. Apesar dos riscos e efeitos adversos já documentados com o uso de hipnóticos sedativos, essa classe de medicamentos é a mais prescrita. No presente estudo, Tom e col. demonstraram que a eszopiclona é o único agonista seletivo do receptor GABA-A que não está associado ao aumento dos riscos de fraturas de quadril e de trauma cranioencefálico (TCE). Esse estudo aponta as propriedades farmacocinéticas da eszopiclona como sendo as responsáveis pelo baixo risco de efeitos adversos como “quedas”.²⁵

Eszopiclona é uma opção efetiva no tratamento da insônia em mulheres na perimenopausa. VERDADE.

Soares e col. avaliaram a eficácia de 3 mg de eszopiclona no tratamento da insônia em mulheres na perimenopausa e naquelas recém-menopausadas (n=410 entre 40-60 anos). O estudo concluiu que a eszopiclona melhorou significativamente a LIS, a manutenção e a qualidade do sono, além do funcionamento no dia seguinte. Também foi possível demonstrar impacto positivo no humor, na qualidade de vida e em outros sintomas subjetivos relacionados à menopausa, estando indicada para tratamento da insônia nesse período.²⁶

Eszopiclona apresenta efeitos adversos considerados “severos”, além de altos riscos de tolerância, abuso e dependência. MITO.

Uma importante revisão realizada pelo *American College of Physicians* trouxe à luz estudos observacionais e relatos de casos mostrando que a eszopiclona está associada a efeitos adversos leves a moderados, incluindo boca seca, enjoo, cansaço e letargia. Ao passo que outros agonistas dos receptores GABA-A estão relacionados a reações indesejadas severas, como amnésia, vertigem, confusão mental e diplopia, além de comportamentos anormais durante o sono.²⁷

Tendo como base evidências clínicas disponíveis, a eszopiclona é bem tolerada. Em estudos randomizados e controlados, com quatro semanas, seis e doze meses de duração, a dose de 3 mg não demonstrou produzir tolerância.²⁸ A última revisão dedicada à observação de dependência mostrou que ainda não há evidências na literatura que corroborem potencial de adicção da eszopiclona em indivíduos sem história de abuso de drogas.²⁹

A função psicomotora, a capacidade para dirigir e a cognição não são prejudicadas pela utilização de 3 mg de eszopiclona na noite anterior. VERDADE.

Estudos com pacientes portadores de insônia e voluntários saudáveis foram realizados para avaliar a capacidade para dirigir e as funções psicomotora e cognitiva após uma dose de 3 mg de eszopiclona. Testes psicométricos foram utilizados e os resultados mostraram que não houve prejuízo naqueles que utilizaram eszopiclona em comparação com os que usaram placebo. Todos os indivíduos que utilizaram essa medicação relataram melhora na latência para o início do sono e na qualidade subjetiva do sono, sem mudanças significativas no comportamento ao acordar. Aqueles voluntários que não apre-

sentavam insônia sentiram leve sonolência ao despertar. A indução, a manutenção, a duração e a eficiência do sono foram avaliadas por polissonografia e melhoraram nos pacientes portadores de insônia após o uso de eszopiclona.

Eszopiclona ocasiona depressão respiratória, piorando o quadro de pacientes portadores de apneia, não devendo ser utilizada nesses casos. MITO.

A maioria dos pacientes em uso de agonistas seletivos dos receptores GABA-A, mais conhecidos como drogas-z, não apresentou nenhuma evidência de piora no índice de apneia-hipopneia (IAH) observado em polissonografia, independentemente de seu IAH basal. Ao contrário dos resultados esperados, em muitos casos o uso dessa classe de medicamentos resultou em uma melhora marginal do IAH quando comparado aos grupos “placebo” ou “sem medicação”. Entre as drogas-z, a eszopiclona mostrou a maior diferença média no IAH, sendo de -5,73 eventos/hora.³⁰

Eszopiclona é o agonista seletivo do receptor GABA-A que apresenta a maior eficiência para aumento do tempo total de sono, a diminuição da latência para o início do sono e a melhora global da qualidade de sono. VERDADE.

A mais recente avaliação comparativa relacionando a eficácia de diferentes drogas no tratamento da insônia foi publicada em 2020 na *Sleep Medicine*. Esse estudo mostra que aproximadamente 50% dos americanos optam pelo tratamento medicamentoso da insônia³¹ e nem sempre a escolha do fármaco corresponde à análise adequada de variáveis importantes e que devem ser consideradas em cada caso. Zheng e col. utilizaram um modelo longitudinal que incorpora o impacto da duração do tratamento e possibilita descrever os tempos de LIS, WASO e TTS de cada agente hipnótico estudado, para

identificar fatores que possam afetar esses parâmetros, ajudando na escolha medicamentosa.¹

Nessa análise foram incluídos todos os hipnóticos aprovados pelo FDA para o tratamento da insônia. O desfecho primário esperado é simbolizado pela melhora da LIS, do WASO e do TTS comparados aos tempos basais (pré-tratamento). O estudo incluiu pacientes com idade média de 52,5 anos, de ambos os sexos, com tempos basais médios para LIS, WASO e TTS de 59,7 minutos, 80,3 minutos e 329,2 minutos, respectivamente.

O estudo em questão revelou que a eszopiclona teve a melhor eficácia quando comparada aos demais agentes hipnóticos, em especial ao que se refere à LIS, ao TTS e à qualidade subjetiva do sono (Figura 1). Foi observada uma menor

taxa de abandono entre pacientes do grupo que utilizou eszopiclona, inclusive em comparação ao grupo “controle”, o que sugere que esse medicamento tem uma relação de risco-benefício bastante positiva (Figura 2).

CONCLUSÃO

A eszopiclona, na dose recomendada de 2-3 mg, é uma opção bem tolerada e segura no tratamento da insônia, reduzindo a latência para o início do sono, aumentando o tempo total de sono e melhorando a qualidade subjetiva do sono. Ao contrário dos demais agonistas seletivos do receptor GABA-A (drogas-z), seus benefícios se mantiveram em médio e longo prazos, como mostram estudos com seis e 12 meses de duração.

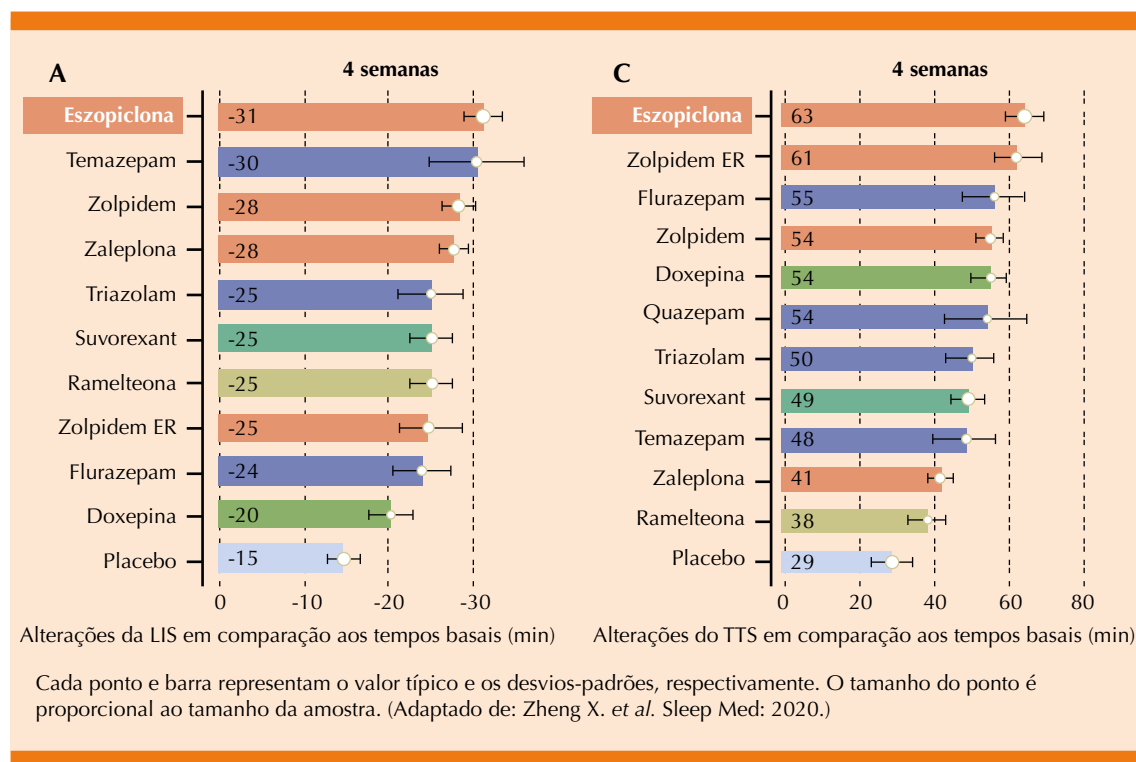
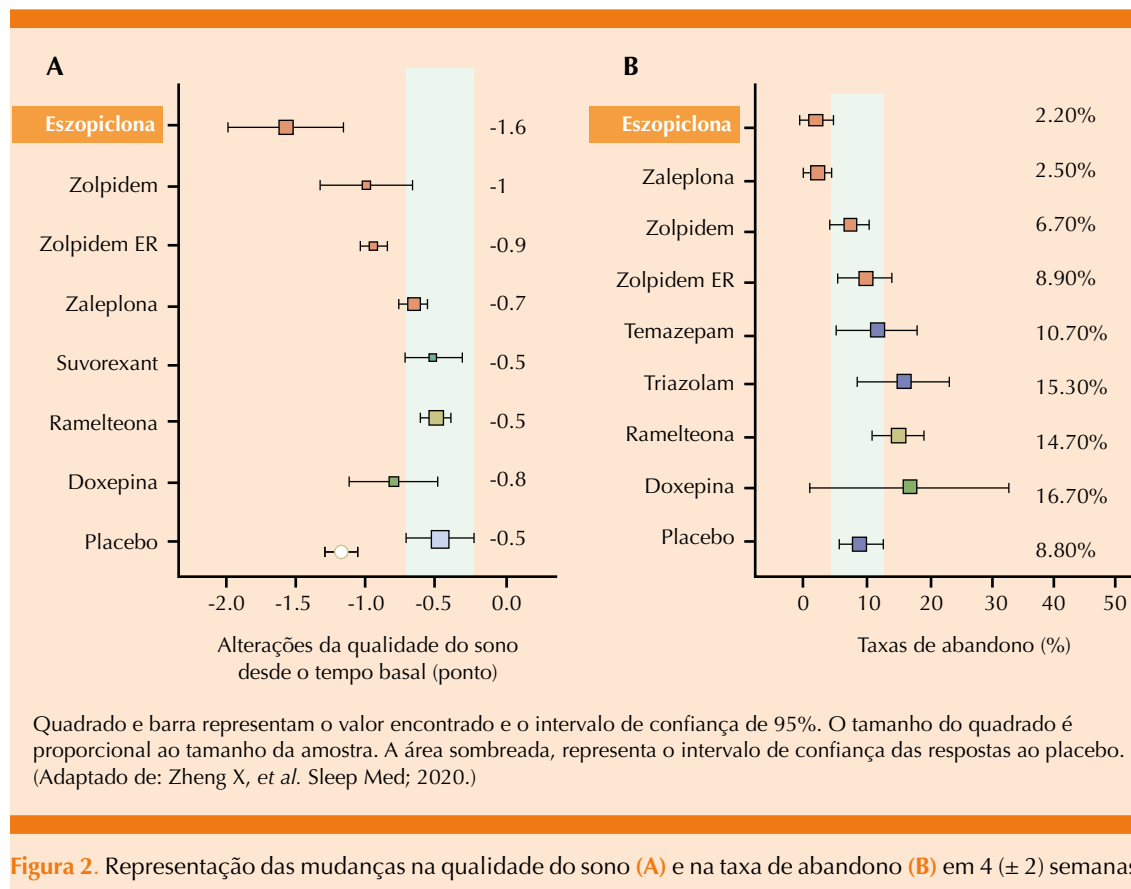


Figura 1. Comparação do efeito dos fármacos utilizados para LIS (A-latência para o início do sono) e TTS (C-tempo total de sono) em 4 semanas.



Os benefícios da eszopiclona foram observados em diferentes tipos de insônia e faixas etárias, incluindo insônia como condição única ou comórbida, idosos e mulheres na perimenopausa. Pacientes em uso de eszopiclona apresentam melhor funcionamento diurno, além de menores taxas de acidentes e efeitos adversos leves. A parada súbita do uso dessa medicação não apresentou sintomas de retirada nem os efeitos rebote observados com outras drogas-z.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zheng X, He Y, Yin F, Liu H, Li Y, Zheng Q, Li L, et al. Pharmacological interventions for the treatment of insomnia: quantitative comparison of drug efficacy. Sleep Med. 2020;72:41-9.

2. Krystal AD. Insomnia in women. Clin Cornerstone. 2003;5(3):41-50.
3. American Psychiatric Association. Sleep disorders. In: Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 1994. p. 597-661.
4. American Psychiatric Association. Sleep-wake disorders. In: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.
5. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders. 3rd ed. Darien: American Academy of Sleep Medicine; 2014.
6. 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;4:487-504.
7. Fullerton P. The economic impact of insomnia in managed care: A clearer picture emerges. Am J Managed Care. 2006;12:S246-52.
8. Ozminkowski RJ, Wang SH, Walsh JK. The direct and indirect costs of untreated insomnia in adults in the United States. Sleep. 2007;30:263-73.

9. Roth T, Roehrs T. Insomnia: epidemiology, characteristics, and consequences. *Clin Cornerstone*. 2003;5:5–15.
10. Pigeon WR. Diagnosis, prevalence, pathways, consequences & treatment of insomnia. *Indian J Med Res*. 2010; 131: 321–32.
11. Pigeon W, Perlis ML. Insomnia and depression: Birds of a Feather? *Int J Sleep Disorders*. 2007;1:82–91.
12. Jackson A, Cavanagh J, Scott J. A systematic review of manic and depressive prodromes. *J Affect Disord*. 2003; 74:209–17.
13. Bernert R, Turvey C, Conwell Y, Joiner T. Sleep disturbance as a unique risk factor for completed suicide. *Sleep*. 2007;30:A334.
14. Breslau N, Roth T, Rosenthal L, Andreski P. Sleep disturbance and psychiatric disorders: a longitudinal epidemiological study of young adults. *Biol Psychiatry*. 1996;39:411–8.
15. Weissman MM, Greenwald S, Nino-Murcia G, Dement WC. The morbidity of insomnia uncomplicated by psychiatric disorders. *Gen Hosp Psychiatry*. 1997;19:245–50.
16. Brower KJ, Aldrich MS, Robinson EAR, Zucker RA, Greden JF. Insomnia, self-medication, and relapse to alcoholism. *Am J Psychiatry*. 2001;158:399–404.
17. Irwin M, McClintock J, Costlow C, Fortner M, White J, Gillin JC. Partial night sleep deprivation reduces natural killer and cellular immune responses in humans. *FASEB J*. 1996;10:643–53.
18. Phillips B, Mannino D. Do insomnia complaints cause hypertension or cardiovascular disease? *J Clin Sleep Med*. 2007;3:489–94.
19. Pigeon, WR. Insomnia as a risk factor for disease. In: Buysse, DJ.; Sateia, MJ., editors. *Insomnia: Diagnosis and treatment*. New York: Informa Healthcare; 2010.
20. Pentagna A (coord), Bacelar A, Claudino LS, Assis M. Tratamento farmacológico do transtorno da insônia. In: Bacelar A, Pinto Jr LR (coord). *Insônia: Do diagnóstico ao tratamento*. São Caetano do Sul, SP: Difusão Editora; São Paulo: Associação Brasileira do Livro; 2019.
21. Sukys-Claudino L, Moraes WAS, Tunk S, Poyares D. Novos sedativos hipnóticos. *Rev Bras de Psiquiatria*. 2010;32(3):288-93.
22. 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;15;13(2):307-49.
23. Liang L, Huang Y, Xu R, Wei Y, Xiao L, Wang G. Eszopiclone for the treatment of primary insomnia: a systematic review and meta-analysis of double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *Sleep Med*. 2019;62:6-13.
24. Adad V, Guilleminault C. Insomnia in Elderly Patients: Recommendations for Pharmacological Management. *Drugs & Aging*. 2018; 35(9):791-817.
25. Tom ES, Wickwire EM, Park Y, Albrecht J. Nonbenzodiazepine Sedative Hypnotics and Risk of Fall-Related Injury. *Sleep*. 2016;1;39(5):1009-14.
26. Soares CN, Joffe H, Rubens R, Caron J, Roth T, Cohen L. Eszopiclone in patients with insomnia during perimenopause and early postmenopause: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2006 Dec;108(6):1402-10.
27. Carson S, McDonagh MS, Thakurta S, Yen PY. Drug Class Review: Newer Drugs for Insomnia: Final Report Update 2 [Internet]. Portland (OR): Oregon Health & Science University; 2008 Oct. PMID: 21089248.
28. Roth T, Walsh JK, Krystal A, Wessel T, Roehrs TA. An evaluation of the efficacy and safety of eszopiclone over 12 months in patients with chronic primary insomnia. *Sleep Med*. 2005 Nov;6(6):487-95.
29. Scharf M. Eszopiclone for the treatment of insomnia. *Expert Opin Pharmacother*. 2006;7:345–56.
30. Nigan G, Camacho M, Riaz M. The effect of nonbenzodiazepines sedative hypnotics on apnea–hypopnea index: A meta-analysis. *Ann Thorac Med*. 2019;14(1): 49–55.
31. Léger D, Poursain B, Neubauer D, Uchiyama M. An international survey of sleeping problems in the general population. *Curr Med Res Opin*. 2008 Jan;24(1):307-17.

Copyright© DDS Comunicação e Serviços Editoriais LTDA, 2021.

O texto que está nesta publicação expressa a opinião dos autores que o escreveram e não reflete necessariamente a opinião do Laboratório Eurofarma. Material destinado à classe médica.

DDS205

Indexado em Medicina Interna - www.medinterna.com.br/mv_dds205_181220.pdf

Revista indexada nas bases de dados: Artemisa (CENIDS) • Directorio de Revistas Latindex • LILACS • EBSCO

Potente e versátil inibidor seletivo de recaptação de serotonina e noradrenalina para o tratamento da depressão

Profª Drª Carmita H. N. Abdo

INTRODUÇÃO

A depressão é uma condição complexa, caracterizada por humor triste, baixa autoestima, isolamento social, crises de choro, lentificação ou agitação psicomotora, dificuldades de concentração e decisão, prejuízo da memória, ideias de ruína e de suicídio e sintomas físicos (fadiga, perdas ou aumentos do apetite, do sono, do interesse sexual e surgimento de dores generalizadas ou localizadas).¹

Embora os transtornos depressivos incluam uma ampla variedade de quadros, a característica comum é o humor triste, irritável ou vazio, a insônia ou a hipersonia, associada a alterações cognitivas e somáticas, que afetam significativamente a funcionalidade do paciente.¹

A Pesquisa Nacional de Saúde (PNS), realizada em parceria com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), apontou que, em 2013, 7,6% dos brasileiros adultos tinham diagnóstico de depressão, o que representava 11,2 milhões de pessoas, apesar de no Brasil a depressão ser subdiagnosticada.² Foi estimado que, nos serviços de cuidados primários e serviços médicos gerais, de 30 a 50% dos casos de depressão não recebam esse diagnóstico.³

Dados recém-publicados da PNS apontam que 16,3 milhões de pessoas com mais de 18 anos sofrem de depressão, um aumento de 34,2%, de 2013 para 2019.⁴

CRM 22.932/SP

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).

Recebido: 12 de abril de 2021

Aceito: 12 de maio de 2021

Correspondência

equipemedica@mpgrupo.com.br

Este artigo deve ser citado como: C. H. N. Abdo C. Potente e versátil inibidor seletivo de recaptação de serotonina e noradrenalina para o tratamento da depressão. Med Int Méx. 2021; 37 (Supl. 1): S39-S47. <https://doi.org/10.24245/mim.v37iS1.5560>

A recuperação funcional está relacionada com as restaurações da capacidade de trabalhar, da satisfação com as relações interpessoais e da qualidade de vida em geral.⁵ O retorno do paciente à função anterior à doença é meta essencial no tratamento da depressão.⁶

Segundo a *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT)*, os objetivos da fase aguda do tratamento são a remissão dos sintomas e a recuperação da função. A fase de manutenção visa a garantir os retornos à funcionalidade e à qualidade de vida totais e a prevenção de recorrência.⁷ Para a *American Psychiatric Association (APA)*, ao se desenvolver um plano de tratamento, as intervenções devem buscar a maximização do nível de funcionalidade do paciente.⁸

Desvenlafaxina

A desvenlafaxina é um antidepressivo inibidor da recaptção da serotonina e da noradrenalina (IRSN), indicado como tratamento de primeira linha para a depressão.^{8,9}

O tempo médio para iniciar a ação terapêutica é de até sete dias¹⁰ e a melhora clínica ocorre em até quatro semanas,^{10,11} além da recuperação significativa dos resultados funcionais.^{11,12}

A dose inicial/terapêutica recomendada é de 50 mg uma vez ao dia.⁸

Ao interromper o tratamento, recomenda-se a redução gradual da dose, sempre que possível, para minimizar os sintomas de descontinuação.

As taxas de descontinuação relacionadas a efeitos adversos são semelhantes às do placebo.¹³

Apresenta significativas taxas de remissão e melhoras na funcionalidade e no bem-estar em pacientes com transtorno depressivo.^{11,12}

Nenhuma alteração de peso clinicamente significativa foi observada ao longo de seis meses em estudos clínicos, a partir de seu uso.¹⁴

Uma revisão de nove estudos duplos-cegos, controlados por placebo, reuniu 1.805 pacientes tratados com desvenlafaxina comparados a outros 1.105 indivíduos que usaram placebo. A desvenlafaxina (50 – 400 mg/dia) resultou em melhora significativamente maior na funcionalidade desses pacientes, avaliada pela *Sheehan Disability Scale*.¹⁵

A desvenlafaxina é recomendada para o tratamento da depressão, com evidência nível 1, pelas diretrizes da APA de 2010.⁸ As diretrizes da CANMAT de 2009 e de 2016 também a preconizaram como um dos antidepressivos de primeira linha.^{9,16} Os critérios de 2015 da *Australian and New Zealand College of Psychiatrists* indicam a desvenlafaxina, em relação a outros antidepressivos que são metabolizados pelo fígado, em pacientes com insuficiência hepática.¹⁷

Perfil farmacocinético da desvenlafaxina

Pacientes com múltiplas comorbidades geralmente se utilizam de muitos medicamentos e estão expostos ao risco de interações medicamentosas,¹⁸ frequentemente causadas por interações farmacodinâmicas ou farmacocinéticas entre diferentes agentes.¹⁹ Naquelas farmacodinâmicas, uma medicação pode alterar as ações farmacológicas de outra por meio de efeitos novos, aditivos, sinérgicos ou antagônicos.¹⁹ Já nas interações farmacocinéticas, um fármaco afeta a absorção, a distribuição, o metabolismo ou a excreção de outro.¹⁹ A maioria das interações medicamentosas envolve interações farmacocinéticas, por comprometimento da eliminação de drogas, interferindo no metabolismo hepático, na excreção renal ou no transporte transcelular.²⁰

O aspecto fundamental que diferencia a desvenlafaxina de outros antidepressivos é o seu perfil metabólico, caracterizado pela ausência de efeito clinicamente significativo na atividade enzimática do citocromo P450 (CYP450) e pela baixa interação com a glicoproteína P (P-GP). Ambas as características são de grande importância para explicar o perfil de segurança e tolerabilidade desse medicamento.^{21,22} A **Tabela 1** resume o perfil farmacocinético da desvenlafaxina.

Tabela 1. Perfil farmacocinético da desvenlafaxina (adaptada de: Cardoner-Álvarez N. *Psiquiatr Biol*; 2013).²¹

| | | |
|---------------------|----------------------------|-----------------------------|
| Absorção | Biodisponibilidade oral | 80% |
| | Meia-vida | 11h |
| | T _{máx} | 7,5 h |
| | Ingestão alimentar | Efeitos mínimos |
| Distribuição | Ligação às proteínas | 30% |
| | Via metabólica principal | Glikuronidação |
| Metabolismo | CYP3A4 | Via metabólica menor |
| | CYP2D6 | Inibição mínima |
| | Metabólitos | 3 (inativos) |
| | Sistema de transporte P-GP | No inibe nem é um substrato |
| Eliminação | Via principal | 45% sem alterar na urina |

P-GP = glicoproteína P; T_{máx} = tempo até a concentração plasmática máxima.

A desvenlafaxina é excretada inalterada pela via urinária (45%) e, em menor proporção, é metabolizada pela glicuronidação (< 25%). A glicuronidação é um processo de alta capacidade metabólica que está sujeito a baixo risco de interações farmacológicas com relevância clínica, principalmente quando comparado ao metabolismo dependente da atividade enzimática do CYP.²² Já foi demonstrado que a desvenlafaxina é metabolizada em proporção

muito baixa pelo sistema CYP.²³ A isoenzima do CYP que mais contribui para o metabolismo oxidativo da desvenlafaxina é a CYP3A4; no entanto menos de 5% do metabolismo total da desvenlafaxina depende dessa isoenzima.²⁴ Além disso, a desvenlafaxina não é um substrato para outras isoenzimas relevantes no metabolismo de antidepressivos, como a CYP2D6. Sua dependência e sua influência mínimas nesse sistema metabólico significam que a desvenlafaxina apresenta risco muito pequeno de interações medicamentosas, ou seja, raramente fenômenos de indução ou inibição enzimática ocorrem com os usos concomitantes de desvenlafaxina e outros medicamentos.²⁵

Um estudo comparativo das interações entre diferentes antidepressivos (entre os quais citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, reboxetina, sertralina, paroxetina, venlafaxina e seus principais metabólitos, como a desvenlafaxina) detectou efeitos inibitórios da P-GP *in vitro*.²⁶ Dos antidepressivos e seus metabólitos, apenas a desvenlafaxina não teve efeito inibitório significativo, mesmo em concentrações superiores às terapêuticas.²⁶

É frequente o uso combinado de vários antidepressivos ou de um antidepressivo associado a um antipsicótico em pacientes que não respondem ao tratamento inicial com um antidepressivo. Nesse caso, a desvenlafaxina, diferentemente de outros antidepressivos, não possui interações (seja com antidepressivos^{27,28} ou com antipsicóticos²⁹).

Depressão na mulher

O curso da depressão tende a ser mais prolongado na mulher (com quadros crônicos e recorrentes), com maiores sintomatologia e somatização, picos de piora em fase pré-menstrual, puerpério e climatério/menopausa, mais comorbidade e maior resistência ao tratamento.³⁰

Quando a transição menopáusica cursa com alteração do humor, há sobreposição de sintomatologia.³¹ Nessa fase, frequentemente a depressão é caracterizada por perdas de energia e de concentração, alteração da libido, distúrbios do sono, dentre outros, o que também ocorre na perimenopausa. Por outro lado, a mulher em quadro depressivo apresenta, ainda, anedonia, tristeza, falta de esperança e até ideação suicida.

São sintomas habituais e exclusivos da peri e da pós-menopausa, não incidindo na depressão: fogachos, sudorese noturna e secura vaginal.^{31,32}

Aproximadamente 75% das mulheres na pós-menopausa e cerca de 49% na perimenopausa experimentam ondas de calor que persistem de seis meses a cinco anos,³³ enquanto por volta de 10% vivenciam esses sintomas por até 12 anos após o final do período menstrual.³⁴ Esses sintomas vasomotores têm impacto significativo na qualidade de vida e na saúde geral da mulher.³⁵

A literatura a respeito da eficácia de medicamentos antidepressivos nessa fase da vida das mulheres indica que há diferença de eficácia quanto ao sexo e à idade, sugerindo que a menopausa tenha o potencial de influenciar a resposta ao tratamento.³⁶⁻⁴¹ Estudos indicam que mulheres podem responder melhor a algum antidepressivo do que a outros, em comparação com os homens.^{37-39,42-46} Essas diferenças também se observam em mulheres na pré-menopausa *versus* aquelas na peri e na pós-menopausa.^{40,44}

A eficácia da desvenlafaxina para mulheres na peri e na pós-menopausa foi avaliada em dois estudos de curta duração, duplos-cegos, controlados por placebo.^{47,48} Nos dois estudos, a desvenlafaxina (50 mg/dia⁴⁸ ou 100-200 mg/dia⁴⁷) *versus* placebo controlou significativamente os sintomas depressivos dessas mulheres.

Na sequência, foi feita uma análise agrupada dos estudos para avaliar a eficácia em curto prazo da desvenlafaxina no tratamento de mulheres, separando aquelas na perimenopausa daquelas na pós-menopausa³⁶ (incluídas nos dois estudos clínicos^{47,48}).

Um total de 798 mulheres (perimenopausa, n = 252; pós-menopausa, n = 546) foram estudadas. A desvenlafaxina reduziu significativamente os escores totais da Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D17) em comparação ao placebo, na semana 8, em mulheres na perimenopausa (-10,3 vs. -6,5; p <0,001) e na pós-menopausa (-10,1 vs. -7,6; p <0,001). Também foram observadas melhoras significativas nos escores totais da *Sheehan Disability Scale* (SDS) e na *Menopause Rating Scale* (MRS) para desvenlafaxina *versus* placebo em mulheres na perimenopausa (p = 0,024) e na pós-menopausa (p = 0,009). A porcentagem de pacientes que relataram efeitos adversos não excedeu 5%.³⁶ Portanto, esse medicamento demonstrou também tolerabilidade satisfatória para mulheres peri e pós-menopausadas,³⁶ conforme apresentado na **Tabela 2**.

Uma metanálise sobre terapia hormonal para mulheres na pós-menopausa apontou que esse é o tratamento mais efetivo para ondas de calor.⁴⁹ Entretanto cerca de 18% dessas mulheres não se beneficiam dessa terapia, havendo riscos de doenças cardiovasculares e câncer de mama, no caso de uso prolongado do hormônio.⁵⁰ Diversos tratamentos não hormonais foram então utilizados para diminuir os sintomas vasomotores característicos dessa fase da vida da mulher (clonidina, gabapentina, inibidores seletivos da recaptação da serotonina [ISRSs] e inibidores da recaptação da serotonina e noradrenalina [IRSNs]).⁵¹

Uma metanálise de estudos randomizados e controlados comprovou que 100 mg/dia de desvenlafaxina reduzem a frequência de ondas

Tabela 2. Eventos adversos emergentes do tratamento com desvenlafaxina por dose versus placebo (adaptada de: Komstein SG, et al. J Womens Health; 2015).³⁶

| | Mulheres na perimenopausa | | Mulheres na pós-menopausa | |
|---|---------------------------|--|----------------------------|---|
| | Placebo (n = 71) n (%) | Desvenlafaxina 50 mg/dia (n = 65) n (%) | Placebo (n = 140) n (%) | Desvenlafaxina 50 mg/dia (n = 152) n (%) |
| Qualquer evento adverso emergente do tratamento | 46 (64,8) | 54 (83,1) | 96 (68,6) | 101 (66,4) |
| Náusea | 7 (9,9) | 13 (20,0) | 9 (6,4) | 11 (7,2) |
| Prisão de ventre | 4 (5,6) | 8 (12,3) | 5 (3,6) | 9 (5,9) |
| Tontura | 2 (2,8) | 5 (7,7) | 8 (5,7) | 9 (5,9) |
| Diarreia | 2 (2,8) | 4 (6,2) | 10 (7,1) | 9 (5,9) |
| | Placebo (n = 37) n (%) | Desvenlafaxina 100-200 mg/dia (n 87) n (%) | Placebo (n = 88) n (%) | Desvenlafaxina 100-200 mg/dia (n = 169) n (%) |
| Qualquer evento adverso emergente do tratamento | 29 (78,4) | 75 (86,2) | 65 (73,9) | 143 (84,6) |
| Boca seca | 5 (13,5) | 18 (20,7) | 7 (8,0) | 42 (24,9) |
| Náusea | 8 (21,6) | 17 (19,5) | 7 (8,0) | 30 (17,8) |
| Prisão de ventre | 4 (10,8) | 13 (14,9) | 4 (4,5) | 23 (13,6) |
| Tontura | 3 (8,1) | 7 (8,0) | 6 (6,8) | 23 (13,6) |
| Sonolência | 1 (2,7) | 11 (12,6) | 5 (5,7) | 14 (8,3) |
| Insônia | 3 (8,1) | 8 (9,2) | 4 (4,5) | 16 (9,5) |
| Hiperidrose | 1 (2,7) | 8 (9,2) | 2 (2,3) | 8 (4,7) |
| Diminuição do apetite | 1 (2,7) | 3 (3,4) | 0 | 12 (7,1) |
| Dor nas costas | 1 (2,7) | 6 (6,9) | 2 (2,3) | 1 (0,6) |
| Palpitações | 1 (2,7) | 6 (6,9) | 1 (1,1) | 3 (1,8) |
| Ondas de calor | 3 (8,1) | 5 (5,7) | 2 (2,3) | 9 (5,3) |
| Aumento da pressão | 0 | 5 (5,7) | 0 | 5 (3,0) |
| Zumbido | 0 | 5 (5,7) | 0 | 5 (3,0) |

de calor de intensidade moderada à grave em mulheres na pós-menopausa. Tal medicamento mostrou-se seguro e eficaz por até 12 meses de tratamento.⁵¹

Depressão e/ou dor

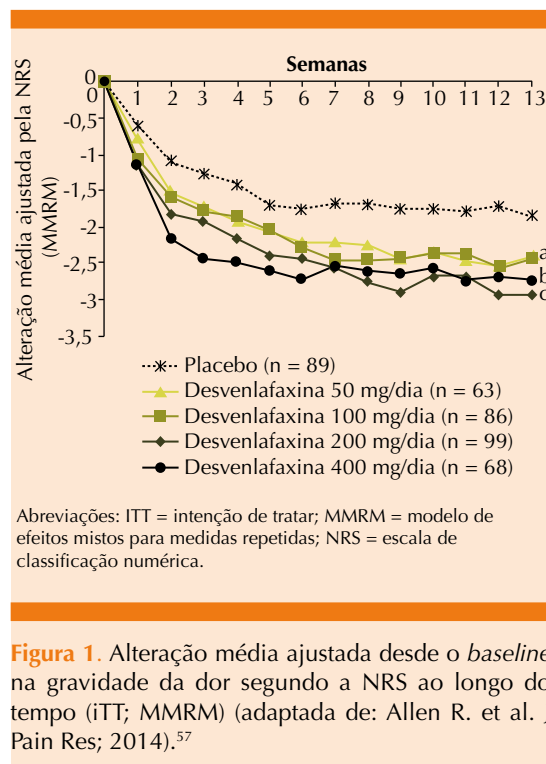
Cerca de 33% dos pacientes com depressão apresentam queixa concomitante de dor.⁵² Alguns antidepressivos são utilizados para tratamento da dor, independentemente da presença de depressão. Especialmente tricíclicos e IRSNs têm essa utilidade.⁵³

Nesse sentido, diretrizes mais recentes assinalam que antidepressivos tricíclicos, duais e antiepiléticos (gabapentina e pregabalina) são a primeira linha no tratamento da dor neuropática.⁵⁴

Há indícios de que a eficácia antinociceptiva dos IRSNs esteja relacionada à supressão dos impulsos da dor nos tratos espinhais do tronco encefálico. Os tratos noradrenérgicos descendentes, sendo inibitórios, atenuam os impulsos ascendentes da dor no nível espinhal, quando são estimulados.⁵³

No tratamento de dor e depressão simultâneas, os resultados de estudos sugerem que a dose ótima de desvenlafaxina para a dor neuropática costuma ser superior à necessária para tratar depressão.⁵⁵ A dose de 100 mg/dia se mostrou mais efetiva para combater a dor.⁵⁶ Foi constatado, também, que a melhora da dor está diretamente associada a melhores taxas de remissão dos sintomas depressivos.⁵⁶

Outro estudo, o qual avaliou a eficácia da desvenlafaxina na neuropatia dolorosa diabética, concluiu que esse medicamento é efetivo nas doses de 200 a 400 mg/dia, quantidades bem toleradas em curto e longo prazos.⁵⁷ Diferenças significativas em relação ao placebo foram observadas na semana 13 para algumas medidas de resultados de saúde de acordo com diferentes doses de desvenlafaxina⁵⁷ (Figura 1).



Uma metanálise com 18 estudos, reunindo 7.903 pacientes, concluiu que a desvenlafaxina (200 mg/dia) obtém resultado semelhante ao da pregabalina (450 mg/dia) no tratamento da dor crônica decorrente de fibromialgia. A tolerabilidade foi comparável à do placebo.⁵⁸

CONCLUSÃO

A desvenlafaxina é um potente inibidor da recaptação de serotonina e noradrenalina, indicado para o tratamento da depressão.

Seu perfil de interação medicamentosa é favorável, sendo metabolizado por conjugação e de modo independente da CYP2D6.

O início da ação terapêutica se dá em até sete dias e a melhora clínica foi demonstrada em não mais que quatro semanas, recebendo nível 1 de evidência pelas diretrizes da APA e sendo considerada tratamento de primeira linha da depressão pelas diretrizes da CANMAT.

Apresenta desempenho favorável no tratamento de casos que associam dor e depressão, bem como em situações de dor neuropática.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.
2. Ministério da Saúde; Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Pesquisa Nacional de Saúde (2013) - Percepção do estado de saúde, estilo de vida e doença crônicas. [Internet]. Rio de Janeiro: IBGE; 2014. Disponível em: <https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv91110.pdf>. Acesso em: março de 2020.
3. Fleck MP, Berlim MT, Lafer B, Sougey EB, Porto JA, Brasil MA, Juruena MF, Hetem LA. Revisão das diretrizes da Associação Médica Brasileira para o tratamento da depressão (Versão integral). Rev Bras Psiquiatr. 2009;31(1):S7-17.
4. Ministério da Saúde; Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Pesquisa Nacional de Saúde (2019) -

- Percepção do estado de saúde, estilo de vida e doença crônicas. [Internet]. Rio de Janeiro: IBGE; 2020. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/saude/9160-pesquisa-nacional-de-saude.html?=&t=downloads>. Acesso em: novembro de 2020.
- Greer TL, Kurian BT, Trivedi MH. Defining and measuring functional recovery from depression. *CNS Drugs*. 2010 Apr;24(4):267-84.
 - Sheehan DV, Nakagome K, Asami Y, Pappadopulos EA, Boucher M. Restoring function in major depressive disorder: A systematic review. *J Affect Disord*. 2017 Jun;215:299-313.
 - Lam RW, McIntosh D, Wang J, Enns MW, Kolivakis T, Michalak EE, et al; CANMAT Depression Work Group. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 1. Disease Burden and Principles of Care. *Can J Psychiatry*. 2016 Sep;61(9):510-23.
 - American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder. 3rd ed. Arlington (VA): American Psychiatric Association; 2010.
 - Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, Tourjman SV, Bhat V, Blier P, et al; CANMAT Depression Work Group. 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;61(9):540-60.
 - Katzman MA, Nierenberg AA, Wajsbrot DB, Meier E, Prieto R, Pappadopulos E, et al. Speed of Improvement in Symptoms of Depression With Desvenlafaxine 50 mg and 100 mg Compared With Placebo in Patients With Major Depressive Disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2017 Oct;37(5):555-61.
 - Soares CN, Zhang M, Boucher M. Categorical improvement in functional impairment in depressed patients treated with desvenlafaxine. *CNS Spectr*. 2019 Jun;24(3):322-32.
 - Boyer P, Viallet C, Hwang E, Tourian KA. Efficacy of Desvenlafaxine 50 mg/d Versus Placebo in the Long-Term Treatment of Major Depressive Disorder: A Randomized, Double-Blind Trial. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2015 Aug 27;17(4):10.4088/PCC.14m01711.
 - Clayton AH, Kornstein SG, Rosas G, Guico-Pabia C, Tourian KA. An integrated analysis of the safety and tolerability of desvenlafaxine compared with placebo in the treatment of major depressive disorder. *CNS Spectr*. 2009 Apr;14(4):183-95.
 - McIntyre RS, Fayyad RS, Guico-Pabia CJ, Boucher M. A Post Hoc Analysis of the Effect of Weight on Efficacy in Depressed Patients Treated With Desvenlafaxine 50 mg/d and 100 mg/d. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2015 Jun 4;17(3):10.4088/PCC.14m01741.
 - Tourian KA, Jiang Q, Ninan PT. Analysis of the effect of desvenlafaxine on anxiety symptoms associated with major depressive disorder: pooled data from 9 short-term, double-blind, placebo-controlled trial. *CNS Spectr*. 2010;15(3):187-93.
 - Lam RW, Kennedy SH, Grigoriadis S, McIntyre RS, Milev R, Ramasubbu R, et al; Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. III. Pharmacotherapy. *J Affect Disord*. 2009; 117(Suppl 1):S26-S43.
 - Malhi GS, Bassett D, Boyce P, Bryant R, Fitzgerald PB, Fritz K, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *Aust N Z J Psychiatry*. 2015;49(12):1087-206.
 - Rodrigues MC, de Oliveira C. Drug-drug interactions and adverse drug reactions in polypharmacy among older adults: an integrative review. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2016;24:e2800.
 - Palleria C, Di Paolo A, Giofrè C, Caglioti C, Leuzzi G, Siniscalchi A, et al. Pharmacokinetic drug-drug interaction and their implication in clinical management. *J Res Med Sci*. 2013;18(7):601-10.
 - Kennedy C, Brewer L, Williams D. Drug interactions. *Medicine*. 2016;44(7):422-6.
 - Cardoner-Álvarez N. Desvenlafaxina, un nuevo IRSN para el tratamiento de la depresión mayor: revisión de la literatura. *Psiquiatr Biol*. 2013;20:2-7.
 - Preskorn S, Patroneva A, Silman H, Jiang Q, Isler JA, Burczynski ME, et al. Comparison of the pharmacokinetics of venlafaxine extended release and desvenlafaxine in extensive and poor cytochrome P450 2D6 metabolizers. *J Clin Psychopharmacol*. 2009;29:39-43.
 - Sandson NB, Armstrong SC, Cozza KL. An overview of psychotropic drug-drug interactions. *Psychosomatics*. 2005;46:464-94.
 - Nichols AI, Focht K, Jiang Q, Preskorn SH, Kane CP. Pharmacokinetics of venlafaxine extended release 75 mg and desvenlafaxine 50 mg in healthy CYP2D6 extensive and poor metabolizers: a randomized, open-label, two-period, parallel-group, crossover study. *Clin Drug Invest*. 2011;31:155-67.
 - Alcántara-Montero A. Desvenlafaxina y dolor neuropático: beneficios clínicos adicionales de un inhibidor de la recaptación de serotonina-noradrenalina de segunda generación. *Rev Neurol*. 2017;64(5):219-26.
 - Weiss J, Dormann SMG, Martin-Facklam M, Kerpen CJ, Ketabi-Kiyanvash N, Haefeli WE. Inhibition of P-glycoprotein by newer antidepressants. *J Pharmacol Exper Ther*. 2003;305:197-204.
 - Preskorn SH, Nichols AI, Paul J, Patroneva AL, Helzner EC, Guico-Pabia CJ. Effect of desvenlafaxine on the cytochrome P450 2D6 enzyme system. *J Psychiatr Pract*. 2008;14:368-78.
 - Patroneva A, Connolly SM, Fatato P, Pedersen R, Jiang Q, Paul J, et al. An assessment of drug-drug interactions: the effect of desvenlafaxine and duloxetine on the pharmacokinetics of the CYP2D6 probe desipramine in healthy subjects. *Drug Metab Dispos*. 2008;36:2484-91.

29. Nichols AI, Lubaczewski S, Liang Y, Matschke K, Braley G, Ramey T. An open-label evaluation of the effect of coadministering desvenlafaxine 100 mg on the pharmacokinetics of aripiprazole in healthy subjects. *J Bioequiv Availab*. 2013;5:253-9.
30. Steiner M. Female-specific mood disorders. *Psychiatry*. 2008;8:61-6.
31. Soares CN, Prouty J, Born L, Steiner M. Treatment of menopause-related mood disturbances. *CNS Spectrums*. 2005;10:489-97.
32. Joffe H, Soares CN, Cohen LS. Assessment and treatment of hot flashes and menopausal mood disturbance. *Psychiatr Clin North Am*. 2003;26(3):563-80.
33. Ziaei S, Kazemnejad A, Zareai M. The effect of vitamin E on hot flashes in menopausal women. *Gynecol Obstet Invest*. 2007;64:204-7.
34. Politi MC, Schleinitz MD, Col NF. Revisiting the duration of vasomotor symptoms of menopause: a meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2008;23:1507-13.
35. Igarashi M, Saito H, Morioka Y, Oiji A, Nadaoka T, Kashiwakura M. Stress vulnerability and climacteric symptoms: life events, coping behavior, and severity of symptoms. *Gynecol Obstet Invest*. 2000;49:170-8.
36. Kornstein SG, Clayton AH, Bao W, Guico-Pabia CJ. A pooled analysis of the efficacy of desvenlafaxine for the treatment of major depressive disorder in perimenopausal and postmenopausal women. *J Womens Health (Larchmt)*. 2015;24(4):281-90.
37. Kornstein SG, Schatzberg AF, Thase ME, Yonkers KA, McCullough JP, Keitner GI, et al. Gender differences in treatment response to sertraline versus imipramine in chronic depression. *Am J Psychiatry*. 2000;157:1445-52.
38. Martenyi F, Dossenbach M, Mraz K, Metcalfe S. Gender differences in the efficacy of fluoxetine and maprotiline in depressed patients: A double-blind trial of antidepressants with serotonergic or norepinephrine uptake inhibition profile. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2001;11:227-32.
39. Khan A, Brodhead AE, Schwartz KA, Kolts RL, Brown WA. Sex differences in antidepressant response in recent antidepressant clinical trials. *J Clin Psychopharmacol*. 2005;25:318-24.
40. Thase ME, Entsuah R, Cantillon M, Kornstein SG. Relative antidepressant efficacy of venlafaxine and SSRIs: Sex-age interactions. *J Womens Health (Larchmt)*. 2005;14:609-16.
41. Grigoriadis S, Kennedy SH, Bagby RM. A comparison of antidepressant response in younger and older women. *J Clin Psychopharmacol*. 2003;23:405-7.
42. Parker G, Parker K, Austin MP, Mitchell P, Brotchie H. Gender differences in response to differing antidepressant drug classes: Two negative studies. *Psychol Med*. 2003;33:1473-7.
43. Kornstein SG, Wohlreich MM, Mallinckrodt CH, Watkin JG, Stewart DE. Duloxetine efficacy for major depressive disorder in male vs. female patients: Data from 7 randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *J Clin Psychiatry*. 2006;67:761-70.
44. Pinto-Meza A, Usall J, Serrano-Blanco A, Suarez D, Haro JM. Gender differences in response to antidepressant treatment prescribed in primary care. Does menopause make a difference? *J Affect Disord*. 2006;93:53-60.
45. Quitkin FM, Stewart JW, McGrath PJ, Taylor BP, Tisminetzky MS, Petkova E, et al. Are there differences between women's and men's antidepressant responses? *Am J Psychiatry*. 2002;159:1848-54.
46. Young EA, Kornstein SG, Marcus SM, Harvey AT, Warden D, Wisniewski SR, et al. Sex differences in response to citalopram: A STAR*D report. *J Psychiatr Res*. 2009;43:503-11.
47. Kornstein SG, Jiang Q, Reddy S, Musgnung JJ, Guico-Pabia CJ. Short-term efficacy and safety of desvenlafaxine in a randomized, placebo-controlled study of perimenopausal and postmenopausal women with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2010;71:1088-96.
48. Clayton AH, Kornstein SG, Dunlop BW, Focht K, Musgnung J, Ramey T, et al. Efficacy and safety of desvenlafaxine 50 mg/d in a randomized, placebo-controlled study of perimenopausal and postmenopausal women with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2013;74:1010-17.
49. North American Menopause Society. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2010;17(2):242-55.
50. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288(3):321-33.
51. Sun Z, Hao Y, Zhang M. Efficacy and safety of desvenlafaxine treatment for hot flashes associated with menopause: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Gynecol Obstet Invest*. 2013;75(4):255-62.
52. 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.
53. Gallagher RM. Management of neuropathic pain: translating mechanistic advances and evidence-based research into clinical practice. *Clin J Pain*. 2006;22:S2-S8.
54. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015;14:162-73.
55. Seo HJ, Sohi MS, Patkar AA, Masand PS, Pae CU. Desvenlafaxine succinate: a newer antidepressant for the treatment of depression and somatic symptoms. *Postgrad Med*. 2010 Jan;122(1):125-38.
56. Liebowitz MR, Manley AL, Padmanabhan SK, Ganguly R, Tummala R, Tourian KA. Efficacy, safety, and tolerability of desvenlafaxine 50 mg/day and 100 mg/day in outpatients with major depressive disorder. *Curr Med Res Opin*. 2008 Jul;24(7):1877-90.

H. N. Abdo C. Recaptação de serotonina e noradrenalina

57. Allen R, Sharma U, Barlas S. Clinical experience with desvenlafaxine in treatment of pain associated with diabetic peripheral neuropathy. *J Pain Res.* 2014 Jun 23;7:339-51.
58. Welsch P, Üçeyler N, Klose P, Walitt B, Häuser W. Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Feb 28;2(2):CD010292.

Caso Clínico - Dor e mobilidade - Opioides na reabilitação

Fernando Nogueira Zambone Pinto

INTRODUÇÃO

A escada analgésica de avaliação da dor, proposta pela OMS em 19861, tinha por objetivo criar uma diretriz para o desenvolvimento de planos de tratamento para dor oncológica. Essa diretriz, contudo, permaneceu aplicável não apenas no tratamento da dor relacionada ao câncer, mas também para as dores aguda e crônica.²

Mudanças foram sugeridas no enfoque da dor.³ Agora são recomendadas abordagens diferenciadas nas dores crônicas não oncológicas⁴, nas dores traumáticas e nas dores pós-operatórias.^{5,6,7}

A dor aguda pós-operatória é muito comum e normalmente se resolve em uma semana. No entanto, para alguns pacientes, a dor pós-operatória aguda persiste além do tempo normal de cicatrização do tecido e transiciona para um estado de dor crônica.⁸

Descrição do caso

Identificação: R.A., 32 anos, sexo masculino, metalúrgico, destro.

Queixa e duração: Trauma direto em segundo dedo da mão esquerda, devido a acidente em máquina metalúrgica há um dia, evoluindo com *deficit* de mobilização do tendão flexor profundo do dedo indicador em mão direita.

História da doença atual: Encaminhado ao PS de Ortopedia, onde foi medicado

CRM:144.370
Ortopedista e cirurgião de mão
Filiado à Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia e à Sociedade Brasileira de Cirurgia da Mão

Recebido: 12 de abril de 2021

Aceito: 12 de maio de 2021

Correspondência
equipemedica@mpgrupo.com.br

Este artigo deve ser citado como:
Zambone-Pinto FN. Caso Clínico - Dor e mobilidade - Opioides na reabilitação. Med Int Méx. 2021; 37 (Supl. 1): S48-S51.
<https://doi.org/10.24245/mim.v37iS1.5561>

com analgésicos endovenosos, imobilizado e onde lhe indicaram o tratamento cirúrgico. Foi realizada tenorrafia no dia seguinte, recebeu alta com imobilização e recomendação de retorno ambulatorial em uma semana.

No seguimento ambulatorial, foi indicada mobilização precoce do dedo operado.

A mobilização precoce é importante para que se evitem aderências e rigidez.⁹

Iniciou-se o protocolo de mobilização passiva no sétimo dia pós-operatório. Nesse protocolo, o terapeuta promove a mobilização passiva do dedo operado, porém mantém uma imobilização dorsal antebraquiomaneira que protege a cirurgia por limitar a extensão demasiada dos dedos.⁹

Apesar da aplicação de um protocolo bem estabelecido na literatura, nosso paciente evoluiu com dor intensa, EVAS 7 à mobilização passiva, associada à alodinia, a um edema e à sudorese local. Os usos de analgésicos comuns e anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) não foram suficientes para o controle do quadro.



Figura 1. Escala Visual Analógica.¹²

Conduta

Com o objetivo de reduzir a dor e otimizar a reabilitação com baixo risco de efeitos adversos, optou-se pela prescrição da combinação entre

paracetamol e codeína a cada oito horas, associada ao uso de AINEs.

Após dois dias do início da associação medicamentosa, o paciente já sentiu importante alívio da dor (EVAS <3) e conseguiu iniciar a terapia da mão.

Discussão

A imobilização na mão pode ocasionar aderência e rigidez¹⁰ e por isso a mobilização precoce entra nos objetivos das terapias das lesões tendíneas e das lesões traumáticas em geral. Na rotina do consultório, também sentimos a pressão da crise econômica. Nesse contexto, os pacientes desejam uma reabilitação precoce para o retorno breve ao trabalho, a fim de se evitar alguma penalização do empregador.

Classicamente o tratamento da dor aguda é iniciado com analgésicos simples e se complementa com o uso de opioides fracos, conforme a necessidade do paciente, sempre seguindo a escada analgésica proposta pela OMS. Ocorre, porém, que essa escada foi concebida para dor oncológica.³ Dessa maneira, alguns autores sugerem que, no pós-operatório, o emprego de opioides deve ser iniciado no grau EVAS maior que 5, independentemente do uso prévio de não opioides.⁶

A combinação de opioides com AINEs tem se mostrado mais eficaz do que a utilização de opioides isoladamente.⁴ A analgesia balanceada, isto é, quando se aplica a interação sinérgica das medicações, é uma modalidade terapêutica frequentemente usada em analgesia, sendo muito comum na prática clínica associar um opioide a um AINE ou usar combinações de analgésicos de dose fixa. Busca-se, com a sinergia de dois analgésicos com mecanismos de ação diferentes, reduzir a dose de cada uma das substâncias, diminuir os efeitos colaterais e melhorar a adesão

do paciente ao tratamento.¹¹ Dessa maneira, conseguimos controlar um maior número de componentes da dor e melhorar a tolerabilidade dos medicamentos, o que garante uma eficácia analgésica adequada em doses menores do que as obtidas individualmente, em monoterapia.¹³

No caso em questão, destacamos os achados mais recentes sobre o metabolismo e o efeito analgésico da codeína e de seus metabólitos que, em combinação com o paracetamol, proporcionam uma potencialização da eficácia analgésica sem aumentar os efeitos colaterais, oferecendo a chance de se obter um melhor controle da dor.¹⁴

Tabela 1. Parâmetros farmacocinéticos do paracetamol e da codeína.¹²

Adaptada de: Mattia C, et al. Eur Rev Med Pharmacol Sci; 2015.¹²

| | Meia-vida plasmática (T1/2) (min) | Início da ação analgésica (min) | Duração da ação analgésica (h) |
|-------------|-----------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|
| Paracetamol | 150 | 15-30 | 6 (4-8) |
| Codeína | 120-180 | 30 | 6 (4-8) |

Os mais recentes *guidelines* de tratamento da dor reforçam a importância da aplicação da analgesia multimodal. Para o paciente descrito, prescrevemos o opioide em baixas doses e o associamos à fisioterapia, que progrediu com técnicas físicas de analgesia, como crioterapia e aplicação de TENS.⁵

Tabela 2. Melhores práticas recomendadas para o alívio da dor musculoesquelética.⁵

Adaptada de: Hsu JR, et al. J Orthop Trauma; 2019.⁵

| Categoria | Recomendações |
|---------------------------------|--|
| Medicação analgésica | > Analgesia multimodal: pode incluir AINES paracetamol, gabapentinóides e opioides de liberação imediata. |
| Cod Estratégias cognitivas eina | > Discuta o alívio da dor esperada, qual o curso provável de resolução da dor e de recuperação do paciente. Intervenções psicossociais: considere musicoterapia, terapia cognitivo-comportamental, aromaterapia etc. |
| Estratégias físicas | > Imobilização e elevação; TENS; Crioterapia. |
| Estratégias de avaliação | > Avalie o controle da dor e a sedação regularmente. |

CONCLUSÃO

O uso de paracetamol-codeína na dosagem recomendada é justificado por evidências e permite uma analgesia balanceada, com um bom perfil de tolerabilidade até mesmo para idosos ou paciente mais vulneráveis.¹⁴

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Max M. World Health Organization cancer pain relief program: network news. J Pain Symptom Manage. 1986;1(1):53-7.
2. Hsu ES. Medication overuse in chronic pain. Curr Pain Headache Rep. 2017;21(1):2.
3. Torres LM. De la escalera al ascensor. Rev Soc Esp Dolor. 2002;9(5):289-90. 4. Yang J, Bauer BA, Wahner-Roedler DL, Chon TY, Xiao L. The Modified WHO.
4. Analgesic Ladder: Is It Appropriate for Chronic Non-Cancer Pain?. J Pain Res. 2020;13:411-7.
5. Hsu JR, Mir H, Wally MK, Seymour RB; Orthopaedic Trauma Association Musculoskeletal Pain Task Force. Clinical Practice Guidelines for Pain Management in Acute Musculoskeletal Injury. J Orthop Trauma. 2019;33(5):e158-82.
6. Raffa RB, Pergolizzi JV Jr. A modern analgesics pain 'pyramid'. J Clin Pharm Ther. 2014 Feb; 39(1):4-6.
7. Leung LJ. From ladder to platform: a new concept for pain management. Prim Health Care. 2012 Sep 1;4(3):254-8.
8. Glare P, Aubrey KR, Myles PS. Transition from acute to chronic pain after surgery. Lancet. 2019 Apr 13;393(10180):1537-46.
9. Tang JB. Flexor Tendon Injuries. Clin Plast Surg. 2019;46(3):295-306.

10. Elliot D, Giesen T. Primary flexor tendon surgery: the search for a perfect result. *Hand Clin.* 2013 May;29(2):191-206.
11. Ruiz F. Interacciones de los analgésicos: Un enfoque práctico para el clínico. *Rev Colomb Anesthesiol.* 2000;28(3):1-4.
12. Valero, EG, Useche, WV, Mendoza, WS. Abordaje inicial del paciente y criterios para remitirlo a la clínica del dolor. 2ª edición. Ediciones Médicas Latinoamericanas; 2019.
13. 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.
14. Kress HG, Untersteiner G. Clinical update on benefit versus risks of oral paracetamol alone or with codeine: still a good option? *Curr Med Res Opin.* 2017 Feb;33(2):289-304.

Duloxetina x Desvenlafaxina

Frederico Mancuso

INTRODUÇÃO

O transtorno depressivo maior (TDM) é uma doença frequente com prevalência no Brasil de 8% em um ano e de 17% em toda a vida¹. O TDM tem impacto importante sobre a qualidade de vida e o funcionamento do indivíduo, sendo uma das principais causas de incapacidade em todo o mundo². Ainda, o TDM se associa a altas taxas de comportamento suicida e à mortalidade².

O TDM geralmente se apresenta com sintomas que incluem humor deprimido, perda de interesse ou prazer, diminuição da energia, menor concentração ou atenção, redução da autoestima e ideias de culpa ou menos valia, entre outros².

Os pacientes com TDM podem apresentar também queixa de dor, o que é algo comum nesses casos, podendo estar presente em até dois terços dos pacientes³. Em alguns indivíduos, as queixas algicas podem até representar o sintoma principal². O próprio TDM pode ser considerado como um fator de risco para lombalgia, cervicalgia e dores articulares³.

Os pacientes com TDM e dor associada apresentam ainda taxas maiores de incapacidade e redução da sensação de bem-estar, além de maior resistência e pior resposta ao tratamento que aborda apenas os sintomas depressivos³.

O transtorno de ansiedade generalizada (TAG) também é uma doença comum, com prevalência de 5,3% na população, e que causa comprometimento funcional semelhante ao TDM. É interes-

Elaborado pelo Comitê de Redação Científica do MP Grupo – Medpharma Publishers com adequação e supervisão do Dr. Frederico Mancuso

Recebido: 12 de abril de 2021

Aceito: 12 de maio de 2021

Correspondência
equipemedica@mpgrupo.com.br

Este artigo deve ser citado como:
Mancuso F. Duloxetina x Desvenlafaxina. Med Int Méx. 2021; 37 (Supl. 1): S52-S56.
<https://doi.org/10.24245/mim.v37iS1.5562>

sante notar que comorbidades psicológicas são frequentes no TAG, com até 30% a 80% dos pacientes com TAG apresentando sintomas de depressão⁴.

Mecanismo de ação

A duloxetina é um inibidor da recaptação de noradrenalina e serotonina (IRNS) que potencializa as atividades serotoninérgica e noradrenérgica no sistema nervoso central e, assim, tem propriedades antidepressiva, ansiolítica e moduladora da dor⁵.

Acredita-se que o mecanismo de inibição da dor no sistema nervoso central (SNC) com a duloxetina esteja relacionado à potencialização da atividade serotoninérgica e noradrenérgica no SNC. A serotonina e a noradrenalina estão envolvidas na mediação de mecanismos analgésicos endógenos por vias descendentes inibitórias da dor na medula espinhal e cérebro⁶.

A duloxetina tem a vantagem de possuir baixa afinidade por diversos receptores neuronais, como os receptores alfa-adrenérgicos 1 e 2, dopaminérgicos D2, histamínicos H1, muscarínicos e opioides, assim como pelos transportadores de neurotransmissores GABA. Também não inibem a monoamino-oxidase A ou B⁴.

A desvenlafaxina é também um IRNS que apresenta maior afinidade pelos receptores serotoninérgicos^{7,8}. Também promove, em menor potência, inibição da recaptação de dopamina⁷.

Eficácia antidepressiva

A duloxetina se mostrou eficaz em estudos controlados de curto e longo prazos com pacientes com TDM^{9,10}. Em um estudo, apenas 7% dos pacientes em uso de duloxetina apresentaram piora clínica em seguimento de mais de 300 dias¹¹. Ainda, a duloxetina se associa a eleva-

das taxas de remissão e resposta (até 81,8% e 89,1%)¹². Estudos também mostram eficácia antidepressiva, com melhora da função cognitiva, na população idosa^{13,14}.

A desvenlafaxina também demonstrou eficácia em curto e longo prazos em estudos controlados no tratamento do TDM, com taxas de remissão, de 74,4%^{15,16}. Um estudo comparativo de curto prazo mostrou que a duloxetina e a desvenlafaxina apresentaram ação antidepressiva semelhante em pacientes com TDM ($p = 0,30$)¹⁷.

Eficácia nos transtornos de ansiedade

A duloxetina também pode ser utilizada no tratamento do transtorno de ansiedade generalizada (TAG)¹⁸.

Estudo randomizado, duplo-cego e controlado demonstrou melhora em curto prazo dos pacientes em uso de duloxetina, em comparação aos que receberam placebo¹⁸. Em longo prazo, a duloxetina também se associou a menores taxas de recidiva do que o placebo¹⁹.

De forma importante, a duloxetina se associa a melhora significativa da qualidade de vida em pacientes com TAG, além de melhora do funcionamento global dos pacientes, conforme avaliação pela Escala de Incapacidade de Sheehan (SDS)⁴.

Em metanálise publicada em 2019 no Lancet, que incluiu 89 estudos e mais de 25 mil pacientes, a duloxetina se mostrou um dos fármacos mais eficazes no tratamento do TAG e com bom perfil de tolerabilidade²⁰.

Por sua vez, a desvenlafaxina não é aprovada para o tratamento do TAG²¹, embora possa se associar a alguma melhora de sintomas ansiosos em pacientes com TDM²².

Risco de suicídio

Em pacientes com TDM, pode haver aumento do risco de suicídio no início do tratamento antidepressivo, sendo recomendada monitorização próxima dos pacientes nessa fase^{8,23}.

Em metanálise com mais de três mil pacientes, a duloxetina não se associou a aumento do risco de comportamento ou ideação suicidas em comparação ao placebo²⁴. Por sua vez, em análise retrospectiva de estudos de curto prazo, a desvenlafaxina não pareceu aumentar o risco de suicídio, porém os autores afirmam não ser possível afastar o risco²⁵, enquanto outros autores descrevem relação entre a desvenlafaxina e ideação ou comportamento suicidas⁸.

Dor

A duloxetina se destaca por sua eficácia no alívio de sintomas dolorosos, conforme demonstrada por melhora não apenas em itens de escala de depressão, mas em avaliação por escalas específicas para dor, como a escala analógica visual (EAV)²⁶.

Está demonstrado que o alívio da dor com a duloxetina não está relacionado apenas à melhora dos sintomas depressivos. A duloxetina apresenta efeito analgésico direto, sendo que, em pacientes com TDM e dor lombar ou em ombros, mais da metade da redução da dor se faz de forma direta²⁶. De maneira importante, a melhora dos sintomas físicos de dor se associa a maiores taxas de remissão do TDM²⁶.

A duloxetina também se mostrou eficaz no tratamento de síndromes dolorosas crônicas, como neuropatia diabética e fibromialgia, também sendo indicada nos tratamentos da dor lombar crônica e da dor associada à osteoartrite de joelho^{26,27}.

Metanálise publicada em 2015 no Lancet Neurology avaliou 229 estudos sobre tratamento da dor neuropática. Nesta metanálise foi demonstrada a elevada eficácia da duloxetina no tratamento da dor neuropática, com número necessário tratar (NNT) de 6,4 para os IRNS (dos quais 9 de 14 estudos foram com a duloxetina), melhor do que o observado com a gabapentina (7,2)²⁸.

Por sua vez, a desvenlafaxina não está indicada para o tratamento de síndromes dolorosas crônicas, já que dados sobre o tratamento da dor neuropática são escassos²⁹.

Segurança

A duloxetina e a desvenlafaxina apresentam bom perfil de segurança^{5,7,8}.

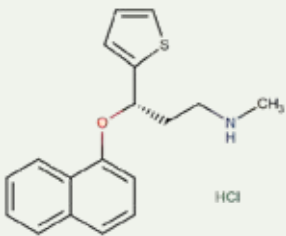
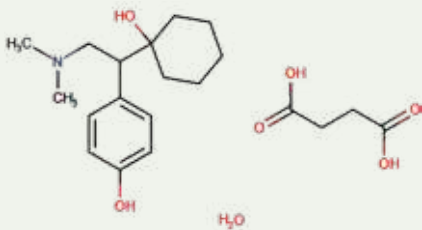
A duloxetina não tem afinidade significativa por receptores histaminérgicos, colinérgicos, dopaminérgicos ou muscarínicos, resultando em bom perfil de segurança^{5,9}, assim como a desvenlafaxina não apresenta interação com receptores muscarínicos, colinérgicos, histaminérgicos ou alfa-1 adrenérgicos^{7,8}.

Em comparativo direto, não foram encontradas diferenças entre duloxetina e a desvenlafaxina no número total de pacientes com pelo menos um efeito adverso¹⁷. A duloxetina apresentou maiores taxas de náuseas do que a desvenlafaxina¹⁵. No entanto sabe-se que as náuseas com a duloxetina são transitórias, sendo mais comum nos primeiros dois dias de tratamento e com incidência semelhante à do placebo após uma semana de uso²⁶.

CONCLUSÃO

A duloxetina e a desvenlafaxina são dois inibidores seletivos da recaptação de noradrenalina e serotonina com eficácia semelhante

TABELA COMPARATIVA

| | Duloxetina | Desvenlafaxina |
|---|--|--|
| Molécula ^{32,33} |  |  |
| Mecanismo de ação ⁵⁻⁸ | Inibição da recaptação de noradrenalina e serotonina. | Inibição da recaptação de noradrenalina e serotonina. Inibição da recaptação de dopamina, em menor potência. |
| Eficácia no transtorno depressivo maior ⁹⁻¹⁷ | Sim | Sim |
| Aumento do risco de suicídio ^{8,23-25} | Não | Dados conflitantes |
| Eficácia no transtorno de ansiedade generalizada ^{4,18-22} | Sim | Não |
| Eficácia nas síndromes dolorosas crônicas ²⁶⁻²⁹ | Sim | Dados escassos |
| Afinidade por outros receptores ⁴⁻⁹ | Baixa | Não possui |
| Segurança ^{5,7,8,15,17,26} | Bom perfil de segurança. Maior incidência de náuseas, porém transitórias nos primeiros dias. | Bom perfil de segurança. |

no tratamento do transtorno depressivo maior. A duloxetina se destaca por sua ação no transtorno de ansiedade generalizada e pela sua eficácia em pacientes com dor crônica associada ou não ao transtorno depressivo maior.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Silva MT, Galvao TF, Martins SS, Pereira MG. Prevalence of depression morbidity among Brazilian adults: a systematic review and meta-analysis. *Braz J Psychiatry*. 2014;36(3):262-70.
- Gautam S, Jain A, Gautam M, Vahia VN, Grover S. Clinical Practice Guidelines for the management of Depression. *Indian J Psychiatry*. 2017;59(Suppl 1):S34-S50.
- de Heer EW, Dekker J, Beekman ATF, van Marwijk HWJ, Holwerda TJ, Bet PM, et al. Comparative Effect of Collaborative Care, Pain Medication, and Duloxetine in the Treatment of Major Depressive Disorder and Comorbid (Sub)Chronic Pain: Results of an Exploratory Randomized, Placebo-Controlled, Multicenter Trial (CC:PAINDIP). *Front Psychiatry*. 2018;9:118.
- Carter, NJ, McCormack, PL. *Duloxetine* A Review of its Use in the Treatment of Generalized Anxiety Disorder. *CNS Drugs*, 2009;23(6):523-541.
- Dhillon S. Duloxetine: a review of its use in the management of major depressive disorder in older adults. *Drugs Aging*. 2013;30(1):59-79.
- Curran MP. Duloxetine In Patients with Fibromyalgia. *Drugs* 2009;69(9):1217-1227.
- Kornstein SG, McIntyre RS, Thase ME, Boucher M. Desvenlafaxine for the treatment of major depressive disorder. *Expert Opin. Pharmacother*. 2014;15(10):1449-63.
- Perry R, Cassagnol M. Desvenlafaxine: A New Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitor for the Treatment of Adults With Major Depressive Disorder. *Clin Ther*. 2009;31 Pt 1:1374-404.
- Frampton JE, Plosker GL. Duloxetine: a review of its use in the treatment of major depressive disorder. *CNS Drugs*. 2007;21(7):581-609.
- Perahia DG, Gilaberte I, Wang F, Wiltse CG, Huckins SA, Clemens JW, et al. Duloxetine in the prevention of relapse of

- major depressive disorder: double-blind placebo-controlled study. *Br J Psychiatry*. 2006;188:346-53.
11. Dunner DL, Wilson M, Fava M, Kornstein S, Munoz R, O'Reardon J, et al. Long-term tolerability and effectiveness of duloxetine in the treatment of major depressive disorder. *Depress Anxiety*. 2008;25(5):E1-8.
 12. Raskin J, Goldstein DJ, Mallinckrodt CH, Ferguson MB. Duloxetine in the long-term treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(10):1237-44.
 13. Raskin J, Wiltse CG, Siegal A, Sheikh J, Xu J, Dinkel JJ, et al. Efficacy of duloxetine on cognition, depression, and pain in elderly patients with major depressive disorder: an 8-week, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry*. 2007;164(6):900-9.
 14. Katona C, Hansen T, Olsen CK. A randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study comparing the efficacy and safety of Lu AA21004 in elderly patients with major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol*. 2012;27(4):215-23.
 15. Clayton A, Tourian KA, Focht K, Hwang E, Cheng RFJ, Thase ME. Desvenlafaxine 50- and 100-mg/d vs placebo for the treatment of major depressive disorder: a phase 4, randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2015;76(5):562-29.
 16. Boyer P, Vialet C, Hwang E, Tourian KA. Efficacy of Desvenlafaxine 50 mg/d Versus Placebo in the Long-Term Treatment of Major Depressive Disorder: A Randomized, Double-Blind Trial. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2015;17(4):10.4088/PCC.14m01711.
 17. Cipriani A, Koesters M, Furukawa TA, Nosè M, Purgato M, Omori IM, et al. Duloxetine versus other anti-depressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 Oct 17;10:CD006533.
 18. Koponen H, Allgulander C. Efficacy of duloxetine for the treatment of generalized anxiety disorder: implications for primary care physicians. *Prim Care Comp J Clin Psychiatry*. 2007;9(2):100-7.
 19. Davidson J, Wittchen HU. Duloxetine treatment for relapse prevention in adults with generalized anxiety disorder: A double-blind placebo-controlled trial. *J Euro Neuro*. 2008;18:673-81.
 20. 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):768-777.
 21. Succinato de desvenlafaxina monodratado. [Bula profissional]. São Paulo: Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.; 2020. Disponível em: <https://docs.google.com/viewer?url=https://farmaindex.s3.amazonaws.com/manual/183260275.pdf&format=pdf>. Acesso em: dezembro de 2020.
 22. Kornstein SG, Guico-Pabia CJ, Fayyad RS. The effect of desvenlafaxine 50 mg/day on a subpopulation of anxious/depressed patients: a pooled analysis of seven randomized, placebo-controlled studies. *Hum Psychopharmacol*. 2014;29(5):492-501.
 23. Fleck MP, Berlim MT, Lafer B, Sougey EB, Del Porto JA, Brasil MA, et al. Revisão das diretrizes da Associação Médica Brasileira para o tratamento da depressão. *Rev Bras Psiquiatr*. 2009;31(Supl I):S7-17.
 24. Acharya N, Rosen AS, Polzer JP, D'Souza DN, Perahia DG, Cavazzoni PA, et al. Duloxetine: meta-analyses of suicidal behaviors and ideation in clinical trials for major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2006;26(6):587-94.
 25. Tourian KA, Padmanabhan K, Groark J, Ninan PT. Retrospective analysis of suicidality in patients treated with the antidepressant desvenlafaxine. *J Clin Psychopharmacol*. 2010;30(4):411-6.
 26. Bauer M, Möller HJ, Schneider E. Duloxetine: a new selective and dual-acting antidepressant. *Expert Opin Pharmacother*. 2006;7(4):421-7.
 27. 27 – Velija®. [Bula profissional]. São Paulo: Libbs Farmacêutica Ltda.; 2015. Disponível em: https://www.libbs.com.br/wp-content/uploads/2015/12/Velija_Profissional_V10-15.pdf. Acesso em: dezembro de 2020.
 28. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015;14(2):162-73.
 29. Alcántara-Montero A. Desvenlafaxine and neuropathic pain: additional clinical benefits of a second generation serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor. *Rev Neurol* 2017;64(5):219-26.
 30. Soares CN, Endicott J, Boucher M, Fayyad RS, Guico-Pabia CJ. Predictors of functional response and remission with desvenlafaxine 50 mg/d in patients with major depressive disorder. *CNS Spectr*. 2014;19(6):519-27.
 31. Lam RW, Endicott J, Hsu MA, Fayyad R, Guico-Pabia C, Boucher M. Predictors of functional improvement in employed adults with major depressive disorder treated with desvenlafaxine. *Int Clin Psychopharmacol*. 2014;29(5):239-51.
 32. DrugBank. [Banco de dados]. Duloxetine hydrochloride. [Internet]. [s.l.]: DrugBank; [s.d.]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/salts/DBSALT000378>. Acesso em: dezembro de 2020.
 33. DrugBank. [Banco de dados]. Desvenlafaxine succinate. [Internet]. [s.l.]: DrugBank; [s.d.]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/salts/DBSALT000045>. Acesso em: dezembro de 2020.

O uso de benzodiazepínicos no tratamento do transtorno de ansiedade generalizada e do transtorno de pânico

Prof.ª Dr.ª Carmita H. N. Abdo

O Diazepam no transtorno de ansiedade generalizada

O diazepam é um benzodiazepínico com propriedades ansiolíticas que tem rápido início de ação e longa duração de seus efeitos em diversas situações clínicas, como o transtorno de ansiedade generalizado¹. Seu mecanismo de ação envolve a facilitação da atividade GABA em diversos sítios, resultando em diminuição da excitabilidade dos neurônios¹. A ligação alostérica no sistema límbico está relacionada aos efeitos ansiolíticos¹. Por sua vez, a buspirona tem ação antagonista dopaminérgica, porém pode ter função agonista dopaminérgica em algumas condições^{2,3}.

O presente estudo foi realizado para comparar a eficácia e segurança da buspirona e do diazepam em pacientes com transtorno de ansiedade generalizada, já que a eficácia do diazepam está bem documentada³.

Métodos

Estudo randomizado, duplo-cego em pacientes com transtorno de ansiedade generalizada sintomáticos. Foram incluídos pacientes com idade entre 18 e 65 anos. Os pacientes deveriam ter pontuação ≥ 18 na Escala de Ansiedade de Hamilton e ≥ 9 na Escala de Ansiedade de Covi³.

Um período inicial de 7 dias de *washout* com placebo foi utilizado para eliminar os respondedores ao placebo. Exame físico, exames laboratoriais e eletrocardiograma foram realizados no início do estudo e após 4 semanas³.

CRM-SP: 22.932 | RQE Psiquiatria: 6.285

Livre-docente e professora associada 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).

Recebido: 12 de abril de 2021

Aceito: 12 de maio de 2021

Correspondência

equipemedica@mpgrupo.com.br

Este artigo deve ser citado como: N. Abdo C. O uso de benzodiazepínicos no tratamento do transtorno de ansiedade generalizada e do transtorno de pânico. Med Int Méx. 2021; 37 (Supl. 1): S57-S64. <https://doi.org/10.24245/mim.v37iS1.5646>

A dose inicial foi de buspirona 5 mg, 2x/dia ou diazepam 5 mg, 2x/dia. Aumento de dose foi flexível durante o estudo, porém não era possível aumentar mais que 5 mg/dia a cada 3-4 dias nos primeiros 13 dias e, após, era permitido aumentar até 10 mg/dia a cada 2-3 dias. A dose máxima foi de 50 mg/dia. No entanto, nenhum paciente utilizou mais que 40 mg/dia durante o estudo³.

Os pacientes foram avaliados pela Escala de Ansiedade de Hamilton (HAM-A), Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D), Escala Raskini-Covi, *physician's global ratings*, *doctor's disposition form*, Lipman-Rickets symptom checklist-56 (SCL), *profile of mood states* (POMS), além de formulário de avaliação do sono e inventário sociodemográfico. As avaliações foram realizadas no início e a cada 4 semanas, com exceção do *doctor's disposition form*, realizado apenas no final do estudo³.

Resultados

Foram incluídos 85 pacientes no período de *washout* e 66 atingiram os critérios para inclusão no estudo, sendo 51 randomizados para buspirona e 15 para diazepam. Dez pacientes foram excluídos da análise de eficácia (8 do grupo buspirona e 2 do diazepam) por terem recebido o fármaco do estudo por menos de 7 dias ou por terem utilizado outro fármaco psicotrópico durante o estudo. Assim, 56 pacientes (43 buspirona e 13 diazepam) foram incluídos na análise de eficácia³.

Não foram encontradas diferenças de ansiedade ou de outros critérios de inclusão entre os grupos no início do estudo. Completaram as 4 semanas do estudo 69% dos pacientes do grupo diazepam e 67% do grupo buspirona³.

A idade média dos pacientes foi de 40,8 anos, sendo 77% do sexo masculino. A idade média

de do primeiro episódio psiquiátrico foi de 30,5 anos e 70% dos pacientes foram tratados previamente com fármacos. Mais de 75% dos pacientes de cada grupo apresentavam sintomas por 3 meses ou mais. Não houve diferenças entre os grupos em relação a estas variáveis³.

Ambos os grupos permanecerem número igual de dias no estudo. A dose máxima diária ($p < 0,03$) e a dose média diária (16,5 mg vs. 13,0 mg; $p < 0,01$) do fármaco foram maiores no grupo buspirona³.

Na semana 1, houve uma tendência de maior eficácia do diazepam, em comparação à buspirona, na melhora da pontuação da escala HAM-A ($p = 0,06$), sendo que na semana 2 esta superioridade do diazepam ficou estabelecida ($p = 0,03$). Não houve diferença entre os grupos na escala HAM-A no final do estudo³.

O fator psíquico também apresentou melhor significativa com o diazepam, em comparação à buspirona na semana 1 ($p = 0,04$). Também houve melhora significativa no grupo diazepam versus buspirona no fator somático na semana 2 ($p < 0,02$)³.

Em relação à escala HAM-D, houve melhora mais acentuada no grupo diazepam do que no grupo buspirona na semana 1 ($p < 0,03$) e na semana 2 ($p < 0,02$). No final do estudo, houve uma tendência favorável ao diazepam ($p < 0,09$)³.

O diazepam também foi superior à buspirona na avaliação pelo item melhora global – opinião subjetiva na *physician's global ratings of improvement* na semana 1 ($p < 0,01$), mas sem diferenças nas semanas seguintes. Resultados semelhantes foram observados na melhora global – opinião do médico, com o diazepam superior nas semanas 1 ($p < 0,05$) e 2 ($p < 0,05$) e sem diferença nas avaliações seguintes³.

O *doctor's disposition*, que avaliou variáveis como abandono do tratamento, melhora, eventos adversos, comparação com fármacos prévios, não mostrou diferenças entre os grupos diazepam e buspirona. Porém, houve tendência favorável ao diazepam na comparação com fármacos prévios ($p = 0,06$)³.

Em relação ao sono, não houve diferenças entre os grupos em relação ao tempo que levou para dormir e tempo de sono, porém houve melhora mais acentuada no tempo acordado nas semanas 1 ($p < 0,01$) e 2 ($p < 0,03$) com o diazepam, em comparação à buspirona, sem diferenças na semana 4.³

Não houve diferenças significativas entre os grupos na escala Raskin-Covi no final do estudo³.

Na escala de sintomas SCL, houve melhora mais significativa no grupo diazepam vs. buspirona na semana 1 na pontuação total ($p < 0,05$), fator ansiedade ($p < 0,01$), fator medo ($p < 0,01$), além de tendência mais favorável nos fatores depressão ($p < 0,06$) e somatização ($p < 0,06$). No final do estudo, não houve diferença entre os grupos³.

Em relação à escala POMS, o diazepam foi significativamente melhor que a buspirona na semana 1 na pontuação total ($p < 0,05$) e fator tensão/ansiedade ($p < 0,01$), o que também foi observado na semana 2 ($p < 0,05$ para pontuação total e $< 0,001$ para fator tensão/ansiedade), porém a buspirona foi melhor no fator vigor ($p < 0,01$). No final do estudo, não houve diferença entre os grupos³.

Efeitos adversos foram mais frequentes com o diazepam (67%) do que com a buspirona (53%), assim como efeitos adversos relacionados ao sistema nervoso central (47% vs. 25%). Sintomas gastrointestinais foram mais relatados no grupo buspirona (24%) do que no grupo diazepam

(13%). Não houve diferenças em relação a sinais vitais ou avaliações laboratoriais entre os grupos³.

Conclusão

Diazepam e buspirona são equivalentes em eficácia após 4 semanas de tratamento, porém **o diazepam apresenta início de ação significativamente mais rápido do que a buspirona. O diazepam ainda apresentou início significativamente mais rápido de ação sobre a sintomatologia depressiva associada à ansiedade.**

A vantagem de início mais rápido de ação favorecendo do diazepam parece superar a discreta maior frequência de eventos adversos observados com o diazepam.

COMENTÁRIO MÉDICO

Estudo que comparou eficácia e segurança da buspirona e do diazepam em pacientes com transtorno de ansiedade generalizada teve desenho randomizado, duplo-cego, incluindo indivíduos com idade entre 18 e 65 anos, os quais deveriam ter pontuação ≥ 18 na Escala de Ansiedade de Hamilton e ≥ 9 na Escala de Ansiedade de Covi.³

Os pacientes foram avaliados por diversas escalas. As avaliações foram realizadas no começo e ao longo de 4 semanas, com exceção da *doctor's disposition form*, aplicado apenas no final do estudo.³

Inicialmente, foram incluídos 85 pacientes. Após a exclusão dos que não preencheram os critérios, 56 pacientes (43 buspirona e 13 diazepam) passaram a análise de eficácia.³

A dose inicial foi de buspirona 5 mg (2 vezes/dia) ou diazepam 5 mg (2 vezes/dia), com aumento

flexível, até o máximo de 50 mg/dia. No entanto, nenhum paciente utilizou mais que 40 mg/dia durante esse estudo³. Ambos os grupos permaneceram em número igual de dias no estudo. A dose máxima diária e a dose média dos fármacos foram maiores no grupo buspirona³.

Não houve diferença entre os grupos na escala HAM-A no final do estudo³. Por outro lado, em relação à escala HAM-D, houve melhora mais acentuada no grupo diazepam do que no grupo buspirona nas semanas 1 e 2. Ao final do estudo, houve tendência favorável ao diazepam³.

O fator psíquico também apresentou melhora significativa com o diazepam, em comparação à buspirona na semana 1. Houve, ainda, melhora significativa no grupo diazepam *versus* buspirona no fator somático na semana 2³.

Concluindo, diazepam e buspirona são equivalentes em eficácia após 4 semanas de tratamento, contudo diazepam apresenta início de ação significativamente mais rápido e age significativamente mais rápido sobre a sintomatologia depressiva associada à ansiedade.

O clonazepam no transtorno de pânico

O transtorno de pânico é prevalente, afetando de 1,6 a 2,2% da população mundial⁴, sendo caracterizado por ataques de pânico não esperados e recorrentes e preocupação persistente sobre futuros ataques de pânico e suas consequências⁴. Quanto mais tempo os pacientes permanecem sem tratamento, maior o risco de não ter resposta ao tratamento farmacológico⁴.

OS ataques de pânico se originam em uma rede que integra várias estruturas do tronco, amígdala, hipotálamo medial e regiões corticais, envolvendo sistemas serotoninérgicos, GABAérgicos e receptores benzodiazepínicos⁴.

O transtorno de pânico tem sido tratado primariamente com drogas que possuem propriedades ansiolíticas, como os benzodiazepínicos (BZD)⁴. Os benzodiazepínicos aumentam a potência do GABA ao modular os receptores GABAérgicos. Outras estratégias surgiram, como inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS)⁴.

A presente revisão foi realizada com o objetivo de avaliar o posicionamento dos BZD e ISRS no tratamento do transtorno de pânico⁴.

Métodos

Foram buscados estudos controlados com placebo sobre o tratamento farmacológico do transtorno do pânico, com ou sem agorafobia, publicados entre 1997 e 2017⁴.

Resultados

Foram incluídos 24 artigos nesta revisão, nos quais o desfecho primário foi a redução da frequência dos ataques de pânico ou a porcentagem de pacientes livres de ataques de pânico no final do estudo⁴.

Os BZD são mais prescritos do que os antidepressivos no tratamento dos transtornos de ansiedade, embora apenas estudos abertos ou controlados com placebo envolvendo o clonazepam tenham sido encontrados. Porém, devido ao intervalo de tempo da busca, podem ter sido perdidos alguns estudos importantes sobre BZD⁴.

Diversos estudos induziram os ataques de pânico em laboratório em pacientes com transtorno de pânico, com cafeína ou técnicas respiratórias, pois sabe-se que o CO₂ aumenta a ansiedade e induz ataques⁴. Assim, um agente realmente eficaz anti-pânico deve incluir propriedades de bloquear pânico induzido por CO₂ e ataques espontâneos⁴.

Em um estudo randomizado e duplo-cego, Nardi avaliou clonazepam 2 mg e placebo em ataques de pânico induzidos. No grupo clonazepam, apenas 18,2% tiveram ataques de pânico e leves, enquanto no grupo placebo, 81,8% dos pacientes tiveram ataques de pânico e de intensidade moderada/importante após indução com CO₂, confirmando que o clonazepam 2 mg, em dose única, atenua de forma significativa os efeitos de pânico induzidos por CO₂⁴.

Em estudo aberto, 86% de pacientes com transtorno de pânico que apresentaram ataques de pânico induzidos, não tiveram os ataques após 6 semanas de tratamento com clonazepam 2 mg/dia, confirmando achados de estudo piloto que utilizou clonazepam 2 mg/dia por 10 dias⁴.

Outro estudo demonstrou que o tratamento com clonazepam, 1 a 4 mg/dia por 3 anos resulta em resposta rápida pelas escalas Impressão Clínica Global – Gravidade e Melhora (CGI-S e CGI-I), *PD Severity Scale*, ansiedade antecipatória, *overall phobic avoidance* e escala de ansiedade de Hamilton⁴.

Em estudo multicêntrico de otimização de dose com 438 pacientes e duração de 6 semanas, o clonazepam 0,5-4 mg/dia titulado por 3 semanas e mantido em dose ótima por mais 3 semanas, o clonazepam foi mais eficaz clinicamente e estatisticamente do que o placebo, na redução de ataques de pânico e em avaliações pelas escalas CGI e CGI-S, quantidade de medo e evitação associada a sintomas fóbicos e duração da ansiedade antecipatória⁴.

Rosenbaum e cols realizaram estudo multicêntrico com duração de 9 semanas e diferentes doses de clonazepam (0,5 a 4 mg/dia vs. placebo). Todas as doses se associaram a melhora clínica, porém com melhora estatística, em comparação ao placebo, com doses de 1,0

mg/dia ou maiores. Todas as doses foram bem toleradas e sonolência foi mais comum com 3,0 e 4,0 mg/dia⁴.

Em outro estudo controlado com placebo, de Valença e cols., o grupo que recebeu clonazepam 2 mg/dia por 6 semanas teve 61,5% dos pacientes livres de ataques de pânico versus apenas 11,1% com o placebo ($p = 0,031$). Os mesmos autores demonstram, em outro estudo, melhora significativa, com remissão dos ataques de pânico ($p < 0,001$) e redução da ansiedade ($p = 0,024$) com o clonazepam 2 mg/dia⁴.

Os ISRSs também foram estudados no transtorno de pânico, tendo mostrado eficácia⁴. Diversos fármacos desta classe foram estudados e se mostraram eficazes, como a paroxetina 40 mg/dia, a fluoxetina 20 mg/dia e a sertralina, 50 a 200 mg/dia⁴. A fluvoxamina apresentou resultados contraditórios em diferentes estudos⁴. Escitalopram e citalopram também se mostraram eficazes no tratamento do transtorno de pânico em estudos clínicos⁴.

Vantagens e desvantagens – BZD

Os BZD são eficazes no tratamento do transtorno de pânico com ou sem agorafobia, sendo a classe medicamentosa mais utilizada no tratamento⁴. Têm ação rápida são bem tolerados. Tem como desvantagens o risco de dependência e síndrome de abstinência⁴. Outros efeitos adversos possíveis são falta de coordenação, fadiga, discurso arrastado, sonolência, problemas de memória, entre outros⁴. Abuso é mais comum em pacientes com história de abuso de álcool e substâncias, devendo ser evitados ou utilizados com cautela nesta subpopulação⁴.

Os BZD são moduladores alostérico positivos dos receptores GABA. O GABA é o principal neurotransmissor inibitório do cérebro⁴.

Vantagens e desvantagens – ISRS

Os ISRS se mostraram eficazes em estudos clínicos randomizados, sem diferenças de eficácia entre os diversos fármacos da classe⁴. Embora possa ocorrer síndrome de abstinência, não há tolerância ou dependência física⁴. Os eventos adversos mais frequentes são sudorese, diarreia, náuseas, vômitos e disfunção sexual. Boca seca, dispepsia, cefaleia, tremores, astenia, sonolência e insônia também podem ocorrer⁴.

Recomenda-se iniciar ISRS em doses baixas para minimizar o início e intensidade de efeitos adversos. Geralmente, é útil a administração concomitante de BZD nas primeiras 4 a 8 semanas de tratamento com ISRS para obter melhora clínica e redução dos sintomas de ansiedade, os quais podem piorar no início do tratamento com ISRS⁴.

BZD vs. ISRS

Em estudo aberto comparando clonazepam com paroxetina, o grupo paroxetina apresentou alteração do peso e apetite, boca seca, sudorese e disfunção sexual (intensidade leve/moderada e no início do tratamento), enquanto o grupo clonazepam não teve estes efeitos, mas apresentou alteração da memória e concentração⁴.

Metanálise recente demonstrou que não há diferenças entre BZD e antidepressivos em termos de eficácia sobre os sintomas de pânico, frequência de ataques de pânico, agorafobia e ansiedade geral⁴.

Análise de taxas de remissão demonstraram benefícios discretos para os BZD em comparação aos antidepressivos⁴. Também houve diferença em favor dos BZD em termos de participantes que abandonaram o estudo, provavelmente porque os ISRS geralmente levam de 4 a 6 semanas para se tornarem eficazes no transtorno

de pânico. Inclusive, alguns pacientes podem ser mais sensíveis aos ISRS e apresentarem piora inicial dos sintomas de ansiedade e agitação, o que pode levar ao abandono do tratamento⁴. Por este motivo, recomenda-se a associação de BZD nas primeiras semanas de tratamento com ISRS⁴.

Estudos demonstraram que o uso combinado de clonazepam e paroxetina ou sertralina levou a resposta mais rápida que o tratamento isolado com ISRS⁴.

A revisão atual mostrou evidências fortes de eficácia dos BZD e ISRSs no tratamento do transtorno de pânico⁴.

COMENTÁRIO MÉDICO

O transtorno de pânico é prevalente, afetando de 1,6 a 2,2% da população mundial⁴. Caracteriza-se por crises recorrentes de medo intenso, preocupação persistente sobre futuras crises e respectivas consequências⁴.

Os ataques de pânico se originam em uma rede que envolve várias estruturas do tronco cerebral, amígdala, hipotálamo medial e regiões corticais, por meio de sistemas serotoninérgicos, GABAérgicos e receptores benzodiazepínicos⁴.

O transtorno de pânico tem sido tratado primariamente com drogas que possuem propriedades ansiolíticas, como os benzodiazepínicos (BZD), os quais aumentam a potência do GABA ao modular os receptores GABAérgicos. Outra possibilidade são os inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS)⁴.

Revisão, realizada com o objetivo de avaliar os BZD e ISRS no tratamento do transtorno de pânico, buscou estudos controlados, com ou sem agorafobia, publicados entre 1997 e 2017⁴.

Foram incluídos 24 artigos, cujo desfecho primário foi redução da frequência dos ataques de pânico ou da porcentagem de pacientes livres desses ataques, ao final do estudo⁴.

Os BZD são mais prescritos do que os antidepressivos, para o tratamento dos transtornos de ansiedade, embora apenas estudos abertos ou controlados com placebo, envolvendo o clonazepam, tenham sido encontrados. Porém, o intervalo de tempo da busca foi pequeno⁴.

Dentre os encontrados, vale citar um estudo randomizado e duplo-cego, onde foram avaliados clonazepam 2 mg e placebo, em ataques de pânico induzidos. No grupo clonazepam, 18,2% tiveram ataques e leves, enquanto no grupo placebo, 81,8% dos pacientes tiveram esses ataques e de intensidade moderada/importante, após indução com CO₂, confirmando que clonazepam 2 mg, em dose única, atenua de forma significativa os efeitos de pânico induzidos por CO₂⁴.

Em estudo aberto, 86% de pacientes com transtorno de pânico que apresentaram ataques induzidos, não os tiveram, após 6 semanas de tratamento com clonazepam 2 mg/dia, confirmando achados de estudo piloto que utilizou clonazepam 2 mg/dia por 10 dias⁴.

Estudos multicêntricos confirmam a eficácia e tolerabilidade de clonazepam na redução de ataques de pânico⁴.

Os ISRSs também foram estudados, tendo demonstrado eficácia paroxetina, fluoxetina, sertralina, escitalopram e citalopram. A fluvoxamina apresentou resultados contraditórios⁴.

Não há diferenças de eficácia entre os diversos fármacos dessa classe⁴. Os eventos adversos mais frequentes são sudorese, diarreia, náuseas, vômitos e disfunção sexual. Boca seca, dispepsia,

cefaleia, tremores, astenia, sonolência e insônia também podem ocorrer⁴. Recomenda-se iniciar com doses baixas para minimizar a intensidade desses efeitos. Geralmente, é útil a administração concomitante de BZD nas primeiras 4 a 8 semanas, para obter redução dos sintomas de ansiedade, os quais podem interferir no início do tratamento com ISRS⁴.

Metanálise recente demonstrou que não há diferenças entre BZD e antidepressivos em termos de eficácia sobre sintomas de pânico, frequência de ataques, agorafobia e ansiedade geral⁴.

Houve diferença em favor dos BZD quanto ao número de participantes que abandonaram o estudo, provavelmente porque os ISRS levam de 4 a 6 semanas para se tornarem eficazes no transtorno de pânico. Inclusive, alguns pacientes podem ser mais sensíveis aos ISRS e apresentarem piora inicial dos sintomas de ansiedade e agitação, o que pode ocasionar abandono do tratamento⁴. Por este motivo, recomenda-se a associação de BZD nas primeiras semanas com ISRS⁴. O uso combinado de clonazepam e paroxetina ou sertralina resultou em resposta mais rápida que o tratamento isolado com ISRS⁴.

Em conclusão: ISRS são considerados tratamento de primeira linha no transtorno de pânico, porém apresentam início de ação lento e potencial de exacerbação da ansiedade e do pânico no começo do tratamento⁴. Por sua vez, os BZD têm rápido início de ação, mas podem causar dependência e tolerância⁴. Assim, uma prática comum é combinar BZD e ISRS para obter início rápido de ação e eficácia clínica⁴.

REFERÊNCIAS

1. Dhaliwal JS, Rosani A, Saadabadi A. Diazepam. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
2. Taylor DP, Riblet LA, Stanton HC, Eison AS, Eison MS, Temple Jr DL. Dopamine and Antianxiety Activity. *Pharmacol Biochem Behav.* 1982;17 Suppl 1:25-35.

3. Jacobson AF, Dominguez RA, Goldstein BJ, Steinbook RM. Comparison of buspirone and diazepam in generalized anxiety disorder. *Pharmacotherapy* 1985;5(5):290-296.
 4. Quagliato LA, Freire RC, Nardi AE. Risks and benefits of medications for panic disorder: a comparison of SSRIs and benzodiazepines. *Expert Opin Drug Saf* 2018;17(3):315-324.
- Indexado em Medicina Interna - www.medinterna.com.br/ar_med5758_130421.pdf

10 fatores decisivos para a prescrição do Escitalopram

Frederico Mancuso

O transtorno depressivo maior (TDM) é uma doença comum na população geral, acometendo até 17% dos indivíduos em algum momento da vida.¹ Atualmente, com a pandemia pelo coronavírus que estamos vivenciando, a prevalência de depressão teve aumento importante na população, sendo registrados aumentos de até 134,9% em suas taxas,² além de aumento dos sintomas depressivos nos pacientes que já tinham diagnóstico de TDM.³

O TDM causa comprometimento importante da qualidade de vida e do funcionamento do indivíduo, levando à incapacidade em uma proporção significativa dos pacientes e aumento do risco de suicídio.⁴ O tratamento farmacológico do TDM tem vários objetivos: redução ou remissão dos sintomas na fase aguda, prevenção do suicídio, evitar a recidiva do mesmo episódio na fase de continuação e evitar novos episódios na fase de manutenção.⁵

O transtorno de ansiedade generalizada (TAG) e os outros transtornos de ansiedade são frequentes na população geral, acometendo até 31% da população em algum momento da vida. Apesar da elevada prevalência, estes transtornos são frequentemente subdiagnosticados e subtratados. Assim, como o TDM, os transtornos ansiosos também têm impacto significativo sobre a qualidade de vida e o funcionamento dos pacientes, também representando uma sobrecarga para os familiares. Finalmente, os transtornos de ansiedade aumentam o risco de desenvolvimento de TDM associado.⁶

Desde o início da pandemia pelo coronavírus, tem se observado aumento importante das taxas de TAG na população,^{2,7} chegando a acometer 44,9% da população adulta no ano de 2020.⁷

Elaborado pelo Comitê de Redação Científica do MP Grupo – Medpharma Publishers com adequação e supervisão do Dr. Frederico Mancuso

Recebido: 12 de abril de 2021

Aceito: 12 de maio de 2021

Correspondência
equipemedica@mpgrupo.com.br

Este artigo deve ser citado como:
Mancuso F. 10 fatores decisivos para a prescrição do Escitalopram. Med Int Méx. 2021; 37 (Supl. 1): S65-S68.
<https://doi.org/10.24245/mim.v37iS1.5647>

O escitalopram é um inibidor seletivo da receptação de serotonina (ISRS) com maior potencial de inibição do que o citalopram.⁸ Diversos estudos randomizados demonstraram a eficácia em curto e longo prazo no tratamento do TDM,⁹⁻¹¹ com eficácia superior a outros antidepressivos, como o citalopram, paroxetina e fluoxetina.^{12,13}

O escitalopram ainda se mostrou um fármaco bem tolerado, podendo ser utilizado com eficácia e segurança em pacientes com doença arterial coronariana e naqueles que necessitam tratamento concomitante com antipsicóticos, além de possuir menor associação com disfunção sexual do que a sertralina.^{9,14-16}

Além do TDM, o escitalopram se destaca por robustas evidências mostrando sua eficácia no tratamento dos transtornos de ansiedade, incluindo transtornos de ansiedade generalizada e transtorno de ansiedade social.^{17,18}

Devido a estas propriedades, e considerando o cenário atual de aumento da prevalência do TDM e do TAG, assim como de sintomas depressivos e ansiosos, durante a pandemia pelo coronavírus,^{7,10,11} o escitalopram se destaca como uma opção terapêutica no tratamento do TDM e TAG.

1. Inibidor seletivo da receptação de serotonina (ISRS) com maior potencial de inibição

O escitalopram é um ISRS obtido a partir do citalopram, sendo o enantiômero S ativo do citalopram racêmico. Desta forma, o escitalopram possui apenas a porção ativa do citalopram, não incluindo o enantiômero R. Assim, obtém-se uma molécula com maior potencial de inibição da proteína transportadora de serotonina do que o citalopram.⁸

2. Eficácia no tratamento do transtorno de ansiedade generalizado (TAG)

O escitalopram se mostrou eficaz no tratamento em curto e longo prazos do transtorno de ansiedade generalizada em estudos randomizados, duplos-cegos e controlados com placebo, além de mostrar benefícios na prevenção de recidiva de novos episódios.¹⁷

3. Eficácia no tratamento do transtorno de ansiedade social (TAS)

O escitalopram é eficaz no tratamento do transtorno de ansiedade social. Uma metanálise de estudos clínicos randomizados e controlados em adultos incluiu 1.598 pacientes e avaliou o transtorno de ansiedade pela Escala de Ansiedade Social de Liebowitz (LSAS). Após 12 semanas de tratamento, a diferença de pontuação no LSAS foi de -9,2 entre escitalopram e placebo ($p < 0,01$). Com escitalopram 5 mg/dia a diferença para o placebo foi de -4,6 pontos ($p < 0,01$), enquanto com o escitalopram 10 mg/dia a diferença foi de -10,1 pontos ($p < 0,01$). O escitalopram também foi superior ao placebo, nas doses de 5 mg/dia e 10 mg/dia na Escala de Impressão Clínica Global – Gravidade (CGI-S) ($p < 0,01$ para ambos).⁹

4. Rápido início de ação terapêutica no transtorno depressivo maior (TDM)

Um estudo randomizado, cego e controlado com placebo, utilizando pacientes com TDM, mostrou que o escitalopram se associa a efeito significativamente maior do que o placebo em oito semanas em avaliação pela escala de Depressão de Montgomery-Asberg (MADRS) (diferença de 2,7 pontos; $p = 0,002$). A melhora foi observada desde a primeira semana de tratamento, e a eficácia do escitalopram foi observada em todas as semanas ($p < 0,05$).¹⁰ Outros estudos confirmaram o rápido início de ação do escitalopram.¹¹

5. Eficácia em longo prazo no TDM

Um estudo de extensão de maior duração – 12 meses – mostrou melhora adicional da pontuação MADRS com o tratamento em longo prazo. Entre estes pacientes (n = 590) tratados inicialmente por 8 semanas (na fase inicial de curto prazo do estudo), 46% estavam em remissão. Após as primeiras 8 semanas da fase de extensão esta taxa aumentou para 65% e após 52 semanas adicionais de tratamento, 86% dos pacientes se encontravam em remissão. A pontuação MADRS após a fase inicial (de curto prazo) foi de 14,2. Esta pontuação diminuiu para 10,5 após 8 semanas da fase de extensão e para 7,2 após as 52 semanas da fase de extensão.¹⁸

6. Eficácia superior ao citalopram no TDM

Um estudo randomizado, duplo-cego, com 322 pacientes, que comparou escitalopram 10 mg/dia com citalopram 10 ou 20 mg/dia, mostrou superioridade do escitalopram após seis semanas de tratamento. A mudança na pontuação total MADRS foi significativamente mais acentuada com escitalopram 10 mg do que com citalopram 10 ou 20 mg (-28,70 vs. -20,11 vs. -25,19, respectivamente; $p < 0,001$). As taxas de remissão também foram maiores no grupo “escitalopram” (89,8%) do que nos grupos “citalopram 10 mg” (25,5%) e “20 mg” (50,9%) ($p < 0,001$). Ainda, houve menos eventos adversos no grupo “escitalopram” no que nos grupos “citalopram”.¹²

7. Eficácia superior à paroxetina e fluoxetina no TDM

Em estudo de 24 semanas que incluiu pacientes com TDM grave, o escitalopram se mostrou superior à paroxetina em avaliação pela escala MADRS, além de se associar a menores taxas de abandono do tratamento. O escitalopram ainda foi superior na melhora dos sintomas de ansiedade nestes pacientes.¹³ Em meta-análise

do Cochrane, o escitalopram apresentou eficácia superior a fluoxetina na redução dos sintomas depressivos durante a fase aguda do tratamento ($p=0,02$).¹⁹

8. Tratamento do TDM em pacientes com doença arterial coronariana

Em pacientes com transtornos depressivos após síndrome coronariana aguda, o escitalopram se mostrou eficaz, com melhora da pontuação na escala de Depressão de Hamilton (HAMD), em comparação ao placebo ($p=0,016$), assim como em avaliação pela escala MADRS, em estudo randomizado com 217 pacientes. O escitalopram se mostrou seguro neste perfil de pacientes, pois não esteve associada a nenhuma alteração prejudicial das medidas cardiovasculares.¹⁴

9. Baixo potencial de interação farmacológica

O potencial de interação farmacológica do escitalopram é baixo, trazendo benefícios quando há necessidade de combinar um antidepressivo com um antipsicótico, como no TDM com características psicóticas ou no TDM refratário.¹⁰ O escitalopram é extensivamente metabolizado pelo sistema do citocromo P450, pelas enzimas 2C19, 3A4 e 2D6. Estudos demonstraram que a administração de substratos destas enzimas não afeta a farmacocinética do escitalopram.¹⁵ Ainda, estudos *in vitro* não mostraram efeitos inibitórios importantes do escitalopram sobre diversas enzimas, apenas inibição fraca do CYP2D6. Acredita-se que este efeito seja por ele ser metabolizado por diversas enzimas, em vez de apenas por única.^{10,15}

10. Alto perfil de tolerabilidade

O escitalopram é, em geral, bem tolerado, com taxas de abandono de tratamento semelhantes à do placebo. Náusea é o único evento adverso

mais frequente com escitalopram, porém é pouco comum e transitória.⁹ Outros eventos adversos também são geralmente transitórios, desaparecendo após duas semanas de tratamento.¹⁰ De forma importante, o escitalopram se associa a aproximadamente metade da incidência de disfunção sexual em comparação à sertralina.¹⁶

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Silva MT, Galvao TF, Martins SS, et al. Prevalence of depression morbidity among Brazilian adults: a systematic review and meta-analysis. *Braz J Psychiatry*. 2014;36(3):262-70.
2. Zhao SZ, Wong JYH, Luk TT, et al. Mental health crisis under COVID-19 pandemic in Hong Kong, China. *Int J Infect Dis*. 2020;100:431-433.
3. Sherman AC, Williams ML, Amick BC, et al. Mental health outcomes associated with the COVID-19 pandemic: Prevalence and risk factors in a southern US state. *Psychiatry Res*. 2020;293:113476.
4. Gautam S, Jain A, Gautam M, et al. Clinical Practice Guidelines for the management of Depression. *Indian J Psychiatry*. 2017;59(Suppl 1):S34-S50.
5. Fleck MP, Berlim MT, Lafer B, et al. Revisão das diretrizes da Associação Médica Brasileira para o tratamento da depressão. *Rev Bras Psiquiatr* 2009;31(suppl 1):S7-17.
6. Katzman MA, Bleau P, Blier P, et al. Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders. *BMC Psychiatry*. 2014;14(Suppl 1):S1.
7. Bäuerle A, Teufel M, Musche V, et al. Increased generalized anxiety, depression and distress during the COVID-19 pandemic: a cross-sectional study in Germany. *J Public Health (Oxf)*. 2020;42(4):672-678.
8. Kirino E. Escitalopram for the management of major depressive disorder: a review of its efficacy, safety, and patient acceptability. *Patient Prefer Adherence*. 2012;6:853-61.
9. Baldwin DS, Asakura S, Koyama T, et al. Efficacy of escitalopram in the treatment of social anxiety disorder: A meta-analysis versus placebo. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2016;26(6):1062-9.
10. Wade A, Lemming OM, Hedegaard KB. Escitalopram 10 mg/day is effective and well tolerated in a placebo-controlled study in depression in primary care. *Int Clin Psychopharmacol*. 2002;17(3):95-102.
11. Garnock-Jones KP, McCormack PL. Escitalopram A Review of its use in the Management of Major Depressive Disorder in Adults. *CNS Drugs*. 2010;24(9):769-796.
12. Yevtushenko VY, Belous AI, Yevtushenko YG, et al. Efficacy and tolerability of escitalopram versus citalopram in major depressive disorder: a 6-week, multicenter, prospective, randomized, double-blind, active-controlled study in adult outpatients. *Clin Ther*. 2007;29(11):2319-32.
13. Sanchez C, Reines EH, Montgomery SA. A comparative review of escitalopram, paroxetine, and sertraline: Are they all alike? *Int Clin Psychopharmacol*. 2014;29(4):185-96.
14. Kim JM, Bae KY, Stewart R, et al. Escitalopram treatment for depressive disorder following acute coronary syndrome: a 24-week double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2015;76(1):62-8.
15. Pastoor D, Gobburu J. Clinical pharmacology review of escitalopram for the treatment of depression. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2014;10(1):121-8.
16. Serreti A, Chiesa A. Treatment-emergent sexual dysfunction related to antidepressants: a meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol*. 2009;29(3):259-66.
17. Baldwin DS, Nair RV. Escitalopram in the treatment of generalized anxiety disorder. *Expert Rev Neurother*. 2005;5(4):443-449.
18. Wade A, Despiegel N, Reines EH. Escitalopram in the long-term treatment of major depressive disorder. *Ann Clin Psychiatry*. 2006;18(2):83-9.
19. Cipriani A, Santilli C, Furukawa TA, et al. Escitalopram versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(2):CD006532.

Indexado em Medicina Interna - www.medinterna.com.br/rp_med67_140421.pdf

O tratamento do transtorno de ansiedade generalizada e da depressão bipolar associada ao transtorno obsessivo-compulsivo

Frederico Mancuso

A duloxetine é eficaz no tratamento do transtorno de ansiedade generalizada

O transtorno de ansiedade generalizada é um dos transtornos de ansiedade mais comuns em adultos¹. O TAG é caracterizado por preocupação excessiva, pervasiva e de difícil controle², além da presença de sintomas psíquicos (dificuldade de concentração, agitação, irritabilidade, tensão) e somáticos^{3,4}.

O tratamento farmacológico de primeira linha para o TAG inclui inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS), inibidores da recaptção de noradrenalina e serotonina (IRNS) e pregabalina⁵.

A duloxetine é um IRNS eficaz e bem tolerado para o tratamento do TAG. Diversos estudos clínicos controlados foram realizados para avaliar sua eficácia na melhora dos sintomas psíquicos e somáticos, além de sua tolerabilidade¹.

O objetivo foi realizar uma metanálise para avaliar a eficácia e tolerabilidade da duloxetine no tratamento em curto prazo do TAG em adultos, para facilitar a escolha terapêutica¹.

Métodos

Foi realizada busca por estudos clínicos randomizados e controlados publicados até outubro de 2017 e que incluíram adultos com diagnóstico de TAG e que fizeram uso de duloxetine ou duloxetine mais antipsicótico por até seis meses¹.

Elaborado pelo Comitê de Redação Científica do MP Grupo – Medpharma Publishers com adequação e supervisão do Dr. Frederico Mancuso

Recebido: 12 de abril de 2021

Aceito: 12 de maio de 2021

Correspondência

equipemedica@mpgrupo.com.br

Este artigo deve ser citado como:

Mancuso F. O tratamento do transtorno de ansiedade generalizada e da depressão bipolar associada ao transtorno obsessivo-compulsivo. Med Int Méx. 2021; 37 (Supl. 1): S69-S74. <https://doi.org/10.24245/mim.v37iS1.5648>

O desfecho primário foi a alteração média da subescala de ansiedade da Escala de Ansiedade Depressão Hospitalar. O desfecho secundário foi a alteração das pontuações de fatores psíquicos e somáticos da Escala de Ansiedade de Hamilton, além das taxas de resposta (redução $\geq 50\%$ da pontuação HAM-A) e remissão (pontuação HAM-A ≤ 7)¹.

A tolerabilidade foi avaliada pela incidência de eventos adversos (EA) e EAs emergentes com o tratamento¹.

Resultados

Foram incluídos 6 estudos com 8 estudos clínicos randomizados, realizados entre 2007 e 2014, com um total de 2.399 pacientes adultos com TAG moderado, definidos como subescala de ansiedade ≥ 10 . Destes 1.161 receberam duloxetina (doses variando de 20 mg/dia a 120 mg/dia) e 1.238 receberam placebo. A duração dos estudos variou de 9 a 15 semanas¹.

Não houve diferenças na pontuação basal da subescala de ansiedade HADS entre os grupos duloxetina e placebo ($p = 0,75$), assim como na pontuação basal do fator psíquico ou somático ($p = 0,81$ e $p = 0,48$, respectivamente)¹.

A melhora da subescala de ansiedade HADS foi significativamente melhor no grupo duloxetina do que no grupo placebo (diferença média: 2,32; $p < 0,00001$)¹.

Houve melhora significativa da pontuação do fator psíquico da escala HAM-A no grupo duloxetina, em comparação ao grupo placebo (diferença média: 2,15; $p < 0,00001$), porém não houve diferenças significativas no fator somático (diferença média: 1,13; intervalo de confiança [IC] 95%: 0,67 \pm 1,58)¹.

As taxas de resposta e remissão foram significativamente maiores no grupo duloxetina do que no grupo placebo¹:

- Resposta: odds ratio (OR): 2,22; IC 95%: 1,88 \pm 2,62; $p < 0,00001$.
- Remissão: OR: 1,99; IC 95%: 1,66 \pm 2,39; $p < 0,00001$

Em relação a tolerabilidade, observou-se incidência de qualquer evento adverso (AE) maior no grupo duloxetina em relação ao grupo placebo (OR: 1,76; $p < 0,0001$), porém não houve diferenças entre os grupos na incidência de EAs graves ($p = 0,75$)¹.

Náuseas, constipação, boca seca, tontura e sonolência foram significativamente mais comuns com a duloxetina. Em relação ao ganho de peso, um estudo relatou perda de peso no grupo duloxetina, enquanto outros dois não relatou diferenças entre duloxetina e placebo¹.

Conclusão

A presente metanálise demonstrou que a duloxetina é eficaz no tratamento em curto prazo do TAG. O uso da duloxetina se associa a melhora dos sintomas psíquicos de ansiedade e apresenta boa tolerabilidade.

A Pregabalina no tratamento do transtorno de ansiedade generalizada

O objetivo do presente estudo foi avaliar a eficácia e segurança da pregabalina como tratamento do TAG⁶.

Os autores iniciam comentando que o tratamento do transtorno de ansiedade generalizada (TAG) migrou de benzodiazepínicos para anti-

depressivos, devido às propriedades ansiolíticas destes últimos e o risco de abuso, dependência e sintomas de abstinência associados aos benzodiazepínicos⁶.

Em pacientes com TAG sem sintomas depressivos, um ansiolítico eficaz sem as limitações dos benzodiazepínicos seria uma alternativa terapêutica importante¹. Neste sentido, a pregabalina, um análogo estrutural do ácido gama-aminobutírico (GABA) possui propriedades ansiolíticas e estudos não demonstraram síndrome de abstinência com a sua interrupção⁷.

Métodos

O estudo incluiu pacientes adultos com diagnóstico de TAG pelo DSM-IV, sendo excluídos pacientes com distímia, fobia social, transtorno de somatização ou transtorno depressivo maior. Os pacientes deveriam estar sem uso de fármacos psicotrópicos por pelo menos duas semanas⁶.

Os pacientes deveriam apresentar pontuação ≥ 9 na Escala de Ansiedade de Covi e pontuação ≤ 7 na Escala de Depressão de Raskin para garantir que a ansiedade era predominante em pacientes com sintomas depressivos⁶.

A gravidade dos sintomas de ansiedade foi avaliada pela Escala de Ansiedade de Hamilton (HAM-A) em todas as visitas. Era necessária pontuação ≥ 20 para inclusão no estudo. Sintomas depressivos também foram avaliados pela Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D)⁶. Os pacientes também foram avaliados pela Escala de Impressão Clínica Global (CGI) e pela Escala *Physician Withdrawal Checklist* para avaliar sintomas de abstinência.

O estudo foi duplo-cego e controlado com placebo. Os pacientes receberam placebo durante uma semana, seguida de fase com 4 semanas

de duração em que os pacientes foram randomizados para receber pregabalina 150 mg/dia (50 mg 8/8 hs) ou 600 mg/dia (200 mg 8/8 hs), lorazepam 6 mg/dia (2 mg 8/8 hs) ou placebo. Após, houve uma semana de retirada do fármaco¹. Os pacientes foram avaliados semanalmente durante o estudo⁶.

O desfecho primário de eficácia foi a alteração na pontuação da Escala HAM-A. Também foi avaliada a proporção de pacientes que apresentaram resposta (redução $\geq 50\%$ da pontuação HAM-A ou CGI apresentando “melhora importante” ou “melhora muito importante”). Foram registrados os eventos adversos (EAs) emergentes com o tratamento.

Resultados

Foram avaliados 276 pacientes (idade $35,8 \pm 11,1$ anos; 59,4% do sexo feminino) conforme a intenção de tratar. A pontuação HAM-A basal foi de $23,31 \pm 3,17$, sem diferenças significativas entre os grupos. Também não houve diferenças entre os grupos em relação à idade e ao tempo do TAG. Alguns pacientes abandonaram o estudo antes do término devido a EAs, sendo que o grupo lorazepam apresentou a menor taxa de pacientes que completaram o estudo⁶.

A redução da pontuação HAM-A foi significativamente maior nos grupos pregabalina 150 mg/dia e 600 mg/dia e lorazepam do que no grupo placebo ($p < 0,05$). A melhora já foi significativa desde a primeira semana com a pregabalina 600 mg/dia e o lorazepam⁶.

Não houve diferenças significativas na redução da pontuação HAM-A entre os grupos pregabalina 150 mg/dia e 600 mg/dia ($p = 0,36$), assim como entre pregabalina 600 mg/dia e lorazepam ($p = 0,13$). Porém, houve redução mais acentuada com lorazepam em comparação à pregabalina 150 mg/dia⁶.

Considerando a escala HAM-A, houve maior proporção de respondedores no grupo pregabalina 600 mg/dia do que no grupo placebo (46% vs. 27%; $p < 0,05$). Resultado semelhante foi observado considerando a escala CGI⁶.

Todos os grupos de tratamento ativos reduziram significativamente a pontuação da subescala de sintomas somáticos da HAM-A em comparação ao placebo. Pregabalina 600 mg/dia e lorazepam reduziram significativamente a pontuação da subescala psíquica em comparação ao placebo ($p < 0,05$), enquanto houve uma tendência de redução com pregabalina 150 mg/dia ($p = 0,09$)⁶.

Também observou-se melhora significativa da pontuação da escala HAM-D nos 3 grupos de tratamento. A melhora da pontuação foi principalmente devido à melhora dos itens de ansiedade e insônia⁶.

Não houve nenhum EA grave nos grupos pregabalina. Um paciente do grupo lorazepam apresentou um EA grave (crise asmática). Tontura foi o EA mais frequente nos grupos pregabalina, geralmente de intensidade leve/moderada. Sonolência foi o EA mais frequente no grupo lorazepam. Abandono por EA foi mais frequente no grupo lorazepam. Não houve abandonos por EA no grupo pregabalina 150 mg/dia¹. A pontuação na escala *Physician Withdrawal Checklist* foi semelhante entre os grupos pregabalina e placebo, porém houve diferença significativa no grupo lorazepam, indicando a presença de sintomas de abstinência com este fármaco⁶.

Conclusão

Os autores concluíram que a pregabalina é uma opção terapêutica eficaz e segura para o tratamento do TAG, sem potencial sintomas de abstinência. Os efeitos ansiolíticos da pregabalina foram notados já uma semana após início do tratamento.

A quetiapina em monoterapia é eficaz no tratamento de pacientes com depressão bipolar associada ao transtorno obsessivo-compulsivo.

Estudo publicado este ano (2021) teve como objetivo avaliar a eficácia da quetiapina em monoterapia no tratamento de pacientes com depressão bipolar associado ao transtorno obsessivo-compulsivo (TOC)⁸.

O TOC é uma doença prevalente e clinicamente significativa quando se apresenta como comorbidade em pacientes com diagnóstico primário de transtorno bipolar⁸. Aproximadamente 10 a 20% dos pacientes com transtorno bipolar apresentam TOC⁹⁻¹¹.

Os pacientes com transtorno bipolar e TOC apresentou maior complexidade, maior número de tentativas de suicídio, maior probabilidade de falta de resposta ao tratamento e pior prognóstico, em comparação aos pacientes com transtorno bipolar isolado^{9,12,13}, representando um verdadeiro desafio terapêutico⁸.

Os antidepressivos, como os inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS) tem valor limitado na depressão bipolar, pois podem se associar a ciclagem para mania ou hipomania, assim como podem piorar a evolução do transtorno bipolar^{9,14}. Por outro lado, os antipsicóticos atípicos podem exacerbar os sintomas do TOC¹⁵.

Destaca-se que a associação de depressão bipolar com TOC é mais comum do que a associação de TOC com episódios de mania ou hipomania^{9,16}.

A quetiapina é atualmente recomendada no tratamento dos episódios agudos de depressão bipolar, com diversos estudos randomizados e controlados demonstrando sua eficácia nestes pacientes^{14,17}.

Devido à escassez de dados na literatura sobre o tratamento destes pacientes com transtorno bipolar associado a TOC, os autores realizaram o presente estudo para determinar a eficácia em curto prazo da quetiapina em pacientes com depressão bipolar associada ao TOC.

Métodos

Foram incluídos pacientes hospitalizados entre dezembro de 2018 e janeiro de 2020 por episódio depressivo bipolar conforme o DSM-5 e tratados com quetiapina em monoterapia. A Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-5 foi utilizada para o diagnóstico de transtorno bipolar e TOC.

A gravidade dos sintomas foi avaliada pela Escala de Impressão Clínica Global (CGI), pela Escala Obsessivo-Compulsivo Yale Brown (Y-BOCS) para os sintomas do TOC, Escala de Classificação da Mania de Young (YMRS) para os sintomas de mania e Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D) para os sintomas depressivos⁸.

Somente foram incluídos pacientes com diagnóstico de depressão bipolar e TOC com pontuação Y-BOCS ≥ 8 . Os pacientes deveriam apresentar também sintomas de TOC típicos não relacionados à depressão. Pacientes com sintomas de TOC restritos a sintomas depressivos foram excluídos⁸.

A decisão de manter, substituir ou aumentar a dose da quetiapina foi realizada diariamente. A resposta ao tratamento foi pré-definida como pontuação 1 ou 2 na Escala CGI-Melhora (CGI-I), indicando “melhora importante” ou “melhora muito importante”, respectivamente⁸.

Resultados

Setenta e nove pacientes com depressão bipolar foram identificados, sendo que 19 (24%) deles

apresentavam TOC associado. Destes, 16 foram tratados com quetiapina em monoterapia e foram incluídos no presente estudo⁸.

A idade média foi de 33,1 anos (variação: 18 a 56 anos), sendo 13 mulheres. Três pacientes apresentavam depressão bipolar tipo I e 13 apresentavam depressão bipolar tipo II.⁸ Metade dos pacientes apresentavam características mistas, com a presença de pelo menos três sintomas de mania ou hipomania.

A quetiapina foi utilizada na dose de 150 a 600 mg (média: 347 mg) por 3 a 7 semanas (média: $4,3 \pm 1,4$ semanas)¹. Onze (68,8%) dos pacientes preencheram os critérios de resposta: “melhora muito importante” (n = 4) e “melhora importante” (n = 7) na escala CGI-I.

O tratamento com quetiapina se associou a redução estatisticamente significativa das pontuações das escalas HAM-D, YMRS e Y-BOCS⁸:

| Escala | Basal | Desfecho | p |
|--------|-----------------|----------------|--------|
| HAM-D | 17,1 \pm 7,4 | 12,1 \pm 5,5 | < 0,05 |
| YMRS | 14,8 \pm 10,3 | 6,1 \pm 4,5 | < 0,05 |
| Y-BOCS | 15,8 \pm 11,6 | 11,6 \pm 3,8 | < 0,02 |

Nos 5 pacientes que não apresentaram os critérios de resposta, 2 apresentaram “melhora mínima” e 3 “nenhuma alteração” na Escala CGI-I.⁸

A quetiapina foi bem tolerada, sendo o efeito adverso mais frequente a sedação (em 7 pacientes).

Conclusão

No presente estudo a quetiapina nas doses de 150 a 600 mg/dia se associa a efeito terapêutico rápido e robusto em pacientes com depressão bipolar associado ao TOC⁸.

Os autores ainda reforçam que estudos prévios controlados com placebo já indicaram que a quetiapina é um dos poucos fármacos que se mostrou eficaz, em monoterapia, na depressão bipolar e unipolar⁸.

Os resultados do presente estudo ainda são concordantes com revisão sistemática recentes que indicaram que os antipsicóticos atípicos e os estabilizadores do humor são as opções de escolha em pacientes com transtorno bipolar associado ao TOC⁹. Ainda, a quetiapina tem fortes evidências de eficácia no tratamento agudo da depressão bipolar¹⁴.

REFERÊNCIAS

1. Li X, Zhu L, Zhou C, Liu J, Du H, Wang C, et al. Efficacy and tolerability of short-term duloxetine treatment in adults with generalized anxiety disorder: A meta-analysis. *PLoS ONE* 2018;13(3): e0194501.
2. Ball SG, Lipsius S, Escobar R. Validation of the geriatric anxiety inventory in a duloxetine clinical trial for elderly adults with generalized anxiety disorder. *Int Psychogeriatr*. 2015; 27(9):1533±9.
3. Montgomery SA, Sheehan DV, Meoni P, Haudiquet V, Hackett D. Characterization of the longitudinal course of improvement in generalized anxiety disorder during long-term treatment with venlafaxine XR. *J Psychiatr Res*. 2002; 36(4):209±17.
4. Koponen H, Allgulander C, Erickson J, Dunayevich E, Pritchett Y, Detke MJ, et al. Efficacy of duloxetine for the treatment of generalized anxiety disorder: implications for primary care physicians. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2007; 9(2):100±7.
5. Goodwin H, Yiend J, Hirsch CR. Generalized Anxiety Disorder, worry and attention to threat: A systematic review. *Clin Psychol Rev*. 2017; 54:107±22.
6. Pande A, Crockatt JG, Feltner DE, et al. Pregabalin in Generalized Anxiety Disorder: A Placebo-Controlled Trial. *Am J Psychiatry* 2003;160(3):533-40.
7. Busch JA, Strand JA, Posvar EL, Bockbrader HN, Radulovic LL: Pregabalin (CI-1008) multiple-dose pharmacokinetics and safety/tolerance in healthy volunteers (abstract). *Pharm Sci Suppl* 1999;4:2033.
8. Poyurovsky M, Braverman L, Weizman A. Beneficial effect of quetiapine monotherapy in patients with bipolar depression and comorbid obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2021;36(1):50-53.
9. Amerio A, Odone A, Marchesi C, Ghaemi SN. Treatment of comorbid bipolar disorder and obsessive-compulsive disorder: a systematic review. *J Affect Disord* 2014;166:258–263.
10. Ferentinos P, Preti A, Veroniki AA, Pitsalidis KG, Theofilidis AT, Antoniou A, Fountoulakis KN. Comorbidity of obsessive-compulsive disorder in bipolar spectrum disorders: systematic review and meta-analysis of its prevalence. *J Affect Disord* 2020;263:193–208.
11. Yapici Eser H, Taşkıran AS, Ertinmaz B, Mutluer T, Kılıç Ö, Özcan Morey A, et al. Anxiety disorders comorbidity in pediatric bipolar disorder: a meta-analysis and meta-regression study. *Acta Psychiatr Scand* 2020;141:327–339.
12. Jeon S, Baek JH, Yang SY, Choi Y, Ahn SW, Ha K, Hong KS. Exploration of comorbid obsessive-compulsive disorder in patients with bipolar disorder: the clinic-based prevalence rate, symptoms nature and clinical correlates. *J Affect Disord* 2018;225:227–233.
13. Masi G, Berloffo S, Mucci M, Pfanner C, D'Acunto G, Lenzi F, et al. A naturalistic exploratory study of obsessive-compulsive bipolar comorbidity in youth. *J Affect Disord* 2018;231:21–26.
14. Baldessarini RJ, Vázquez GH, Tondo L. Bipolar depression: a major unsolved challenge. *Int J Bipolar Disord* 2020;8:1
15. Poyurovsky M, Zohar J, Glick I, Koran LM, Weizman R, Tandon R, Weizman A. Obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia: implications for future psychiatric classifications. *Compr Psychiatry* 2012; 53:480–483.
16. Shashidhara M, Sushma BR, Viswanath B, Math SB, Janardhan Reddy YC. Comorbid obsessive compulsive disorder in patients with bipolar-I disorder. *J Affect Disord* 2015;174:367–371.
17. McElroy SL, Weisler RH, Chang W, Olausson B, Paulsson B, Brecher M, et al.; EMBOLDEN II (Trial D1447C00134) Investigators (2010). A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and paroxetine as monotherapy in adults with bipolar depression (EMBOLDEN II). *J Clin Psychiatry* 2010;71:163–174.

Indexado em Medicina Interna - www.medinterna.com.br/ar_med69_110221.pdf