

- S1** **Transtorno de personalidade *borderline*: a duloxetine é uma estratégia eficaz e tolerável?**
Pedro Shiozawa
- S3** **A insônia na mulher**
Helena Hachul-de Campos
- S6** **Transtorno bipolar e suicídio**
Ângela Miranda-Scippa
- S9** **Dor neuropática. Diagnóstico e tratamento**
Telma Zakka, Manoel Jacobsen-Teixeira
- S13** **Duração do sono e ganho de peso: mecanismos e implicações para a saúde**
Sonia Maria Guimarães-Togeiro
- S17** **Impacto da privação de sono sobre cérebro, comportamento e emoções**
Fernando Morgadinho Santos-Coelho
- S20** **Importância e impacto do Fixare® no manejo da osteoporose pós-menopáusia**
Ben-Hur Albergaria
- S26** **O uso da duloxetine no controle da dor nos casos de artroplastia total do joelho**
Julian Rodrigues-Machado
- S29** **Síndrome de Burnout: há evidência para o uso de antidepressivos?**
Pedro Shiozawa
- S32** **Sintomas depressivos e o tratamento da esquizofrenia**
Ary Gadelha De Alencar Araripe-Neto, Elton Jorge Bessa-Diniz

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 36, Suplemento 1, 2020

CONTEÚDO

- S1** **Transtorno de personalidade *borderline*: a duloxetina é uma estratégia eficaz e tolerável?**
Pedro Shiozawa
- S3** **A insônia na mulher**
Helena Hachul-de Campos
- S6** **Transtorno bipolar e suicídio**
Ângela Miranda-Scippa
- S9** **Dor neuropática. Diagnóstico e tratamento**
Telma Zakka, Manoel Jacobsen-Teixeira
- S13** **Duração do sono e ganho de peso: mecanismos e implicações para a saúde**
Sônia Maria Guimarães-Togei
- S17** **Impacto da privação de sono sobre cérebro, comportamento e emoções**
Fernando Morgadinho Santos-Coelho
- S20** **Importância e impacto do Fixare® no manejo da osteoporose pós-menopáusia**
Ben-Hur Albergaria
- S26** **O uso da duloxetina no controle da dor nos casos de artroplastia total do joelho**
Julian Rodrigues-Machado
- S29** **Síndrome de Burnout: há evidência para o uso de antidepressivos?**
Pedro Shiozawa
- S32** **Sintomas depressivos e o tratamento da esquizofrenia**
Ary Gadelha De Alencar Araripe-Neto, Elton Jorge Bessa-Diniz

Transtorno de personalidade *borderline*: a duloxetina é uma estratégia eficaz e tolerável?

Pedro Shiozawa

Transtorno de personalidade *borderline* (TPB): a vida nos extremos

O transtorno de personalidade *borderline* (TPB) é caracterizado por um padrão crônico de instabilidade das relações interpessoais, da autoimagem e das emoções, bem como pela impulsividade em uma ampla gama de situações, causando prejuízo significativo ou angústia subjetiva. Trata-se de um transtorno que determina relacionamentos instáveis, frequentemente perturbados por reações desproporcionais aos eventos que os desencadeiam, bem como por comportamentos altamente impulsivos. Na verdade, não é raro que o paciente *borderline* seja descrito como alguém que transforma “montinhos em montanhas” ou, ainda, como um indivíduo que oscila entre extremos de idealização ou desvalorização¹.

Os estudos epidemiológicos de transtornos de personalidade apontam para uma prevalência de TPB em 1% da população (prevalência semelhante àquela encontrada para esquizofrenia)². A ocorrência desse transtorno, ainda que rara, correlaciona-se com altas demandas clínicas em decorrência de frequentes prejuízos relacionados ao *modus operandi* desses pacientes, bem como das comorbidades associadas à sua evolução, como depressão, ansiedade, tentativas de suicídio e abuso de substâncias³.

Estratégias terapêuticas

O tratamento para o TPB é um desafio clínico. Uma série de ensaios clínicos randomizados, baseados na eficácia de diferentes estratégias farmacológicas e psicoterápicas, tem ganhado força no cenário da

Professor do Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP). Possui doutorado em Psiquiatria pela FCMSCSP e especialização em Pesquisa Clínica pela Harvard Medical School. Membro da Behavioral and Brain Science Society de Cambridge.

Recebido: 10 de novembro 2019

Aceito: 10 de dezembro 2019

Correspondência

Pedro Shiozawa
equipemedica@mpgrupo.com.br

Este artigo deve ser citado como

Shiozawa P. Transtorno de personalidade *borderline*: a duloxetina é uma estratégia eficaz e tolerável? Med Int Méx. 2020;36(Supl. 1):S1-S2. <http://doi.org/10.24245/mim.v36id.3774>

pesquisa clínica; todavia, para tais estudos, têm havido limitações metodológicas e dificuldades de farmacoterapia e psicoterapia⁴. O objetivo central desses estudos tem sido a investigação da eficácia de estratégias terapêuticas sobre sintomas nucleares do TPB, mormente sobre os controles da desregulação afetiva e da impulsividade.

Diferentes classes de agentes psicoativos, como antipsicóticos, estabilizadores de humor, antidepressivos e suplementação dietética, têm sido testadas em pacientes com TPB. Evidências mais recentes sugerem que estabilizadores do humor (topiramato, valproato e lamotrigina), antipsicóticos de segunda geração (olanzapina e aripiprazol) e ácidos graxos ômega-3 podem ser úteis no tratamento de sintomas afetivos e do descontrole impulsivo-comportamental desses pacientes. Em relação aos antidepressivos, há discreta evidência de que os ISRSs (inibidor seletivo de recaptção de serotonina) possam ter algum papel na diminuição da gravidade de sintomas de humor e ansiosos, principalmente em indivíduos com um transtorno afetivo concomitante. No entanto o real efeito dos antidepressivos nos comportamentos impulsivos ainda não está completamente elucidado⁵.

CONCLUSÃO

Nesse cenário destaca-se uma publicação recente de um ensaio clínico aberto feito por um grupo de especialistas da Universidade de Turim, na Itália.⁶ Bellino e colaboradores avaliaram a eficácia e a tolerabilidade do uso da duloxetina a partir de um protocolo de tratamento experi-

mental de 12 semanas com doses diárias de 60 mg do antidepressivo para um grupo de 18 pacientes ambulatoriais diagnosticados com TPB. Os indivíduos foram avaliados pré e pós-protocolo e os investigadores demonstraram melhora significativa para sintomas como impulsividade, explosões de raiva e instabilidade afetiva. Mais ainda, o uso de duloxetina se mostrou como uma estratégia segura e bem tolerada, com apenas leves efeitos adversos relatados, como dor de cabeça e náusea.

Dessa maneira, ainda que se pesem limitações metodológicas inerentes ao desenho de estudo escolhido, os resultados iniciais sugerem que a duloxetina é um tratamento eficaz e bem tolerado para o TPB.

REFERÊNCIAS

1. Drapeau M, Perry JC, Korner A. Interpersonal patterns in borderline personality disorder. *J Pers Disord.* 2012;26(4):583-92.
2. Samuels J, Eaton WW, Bienvenu OJ 3rd, Brown CH, Costa PT Jr, Nestadt G. Prevalence and correlates of personality disorders in a community sample. *Br J Psychiatry.* 2002;180:536-42.
3. Grant BF, Hasin DS, Stinson FS, Dawson DA, Chou SP, Ruan WJ, Pickering RP. Prevalence, correlates, and disability of personality disorders in the United States: results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *J Clin Psychiatry.* 2004;65(7):948-58.
4. Paris J. Borderline personality disorder. *CMAJ.* 2005;172(12):1579-83.
5. Bellino S, Rinaldi C, Bozzatello P, Bogetto F. Pharmacotherapy of borderline personality disorder: a systematic review for publication purpose. *Curr Med Chem.* 2011;18(22):3322-9.
6. Bellino S, Paradiso E, Bozzatello P, Bogetto F. Efficacy and tolerability of duloxetine in the treatment of patients with borderline personality disorder: a pilot study. *J Psychopharmacol.* 2010;24(3):333-9.

A insônia na mulher

Helena Hachul-de Campos

Definição de insônia

A insônia é um distúrbio de sono definido pela dificuldade em iniciar e/ou manter o sono e pela presença de sono não reparador, ou seja, insuficiente para uma boa qualidade de alerta e bem-estar físico e mental durante o dia, com conseqüente comprometimento no desempenho nas atividades diurnas. Esses sintomas têm que estar presentes por, pelo menos, três vezes na semana por, no mínimo, três meses (DSM-V, 2013)¹.

Prevalência de insônia - causas

As queixas de insônia são mais comuns em mulheres do que em homens em todas as faixas etárias². Durante a pré-menopausa, 30% das mulheres apresentam insônia e, após a menopausa, essa cifra dobra³. Além disso, nosso estudo anterior⁴ mostrou que mulheres com ciclo menstrual irregular apresentavam duas vezes mais chance de ter dificuldade para dormir.

De fato, na pré-menopausa diversos aspectos podem impactar na qualidade de sono na mulher: desde oscilações hormonais (fisiológicas) durante o ciclo menstrual a alterações hormonais decorrentes de problemas ginecoendocrinológicos, como ovários policísticos, hiperprolactinemia, entre outros.

Além disso, a mulher atualmente acumula funções: muitas vezes trabalha, estuda e cuida da casa. Nesse contexto, a mulher vive privada de sono. Paralelamente, no pouco tempo que tem disponível para dormir, ela pode apresentar um quadro de insônia por ficar ansiosa com suas responsabilidades do dia seguinte.

Médica responsável pelo Setor do Sono na Mulher da Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina. Doutorado em Ginecologia - Pós-doutorado em Medicina do Sono-Universidade Federal de São Paulo. Profª. da disciplina Saúde da Mulher na Faculdade Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein. Profª. assistente do Setor de Ginecoendocrinologia do Serviço de Saúde da Mulher do Hospital Santa Marcelina.

Recebido: 11 de novembro 2019

Aceito: 3 de dezembro 2019

Correspondência

Helena Hachul De Campos
equipemedica@mpgrupo.com.br

Este artigo deve ser citado como

Hachul-de Campos H. A insônia na mulher. Med Int Méx. 2020;36(Supl. 1):S3-S5.
<http://doi.org/10.24245/mim.v36id.3772>

A insônia pode ser um sintoma de outras comorbidades, como ansiedade e depressão. O grande desafio da abordagem da mulher com insônia é entender o contexto biopsicossocial em que ela está inserida, uma vez que esse quadro pode estar relacionado a outros fatores, como dores físicas, preocupações, alimentação inadequada, falta de exercício físico etc.

A população feminina tem vivido por mais tempo após a menopausa devido ao aumento da expectativa de vida da população nas últimas décadas (IBGE)⁵. Nesse sentido, a diminuição dos níveis de estrogênio pode contribuir para os aumentos dos sintomas depressivos e de ansiedade, da irritabilidade, do nervosismo, da baixa autoestima, dos fogachos e da insônia. Esta última afeta mais da metade das mulheres na pós-menopausa e ocorre de forma tão prevalente devido a: ondas de calor seguidas de sudorese, alterações de humor, mudança social (os filhos casam e, simultaneamente, a mulher está se aposentando, o que deixa a casa “vazia”)⁶.

Diagnóstico

O diagnóstico de insônia é clínico. A mulher deve sempre procurar atendimento médico e, havendo a necessidade, serão realizados exames complementares, entre eles a polissonografia (registro de sono durante uma noite inteira), para verificar se não há outros distúrbios de sono.

Tratamento

Para o tratamento da insônia, diversas intervenções têm sido propostas, tanto farmacológicas como não farmacológicas⁷.

No tratamento não farmacológico sugerimos sempre as dicas de higiene do sono:

- Fazer a última refeição até as 20h00.

- Preferir pratos leves e de fácil digestão.
- Evitar alimentos ricos em xantinas: chás-pretos, café, refrigerantes à base de cola.
- Evitar atividade física depois das 18h00, mas fazer algum exercício físico ao longo do dia.
- Reduzir a luz ambiente (ajuda o cérebro a secretar a melatonina, o hormônio do sono).
- Fazer atividades agradáveis, como ouvir música e ler, mas fora do quarto de dormir.
- Se possível, fazer um cochilo, mesmo que curto, durante o dia (20 minutos já ajudam bastante).
- Estabelecer uma rotina: procurar dormir sempre no mesmo horário para o organismo se acostumar.
- Retirar o relógio do quarto de dormir: checar as horas gera ansiedade, pois, a cada vez que percebe o quanto não dormiu, o indivíduo fica mais preocupado com o quanto gostaria de ter dormido.
- Restringir o tempo que permanece na cama: evitar ficar na cama “esperando o sono chegar”; só deitar-se quando for dormir.

Existem tratamentos comportamentais e psicoterápicos. A orientação nutricional tanto para a perda de peso quanto para a escolha de alimentos que favoreçam o sono pode contribuir muito. A recomendação de atividade física e o envolvimento com ações de lazer também podem ser úteis. Outras terapias alternativas/complementares, tais como fisioterapia, yoga, massagem, acupuntura, meditação, também podem trazer resultados satisfatórios.

Dentre as propostas farmacológicas:

- 1) Na pós-menopausa: os usos de estrogênios (na ausência de contraindicação à utilização dos mesmos) e de fitoterápicos, como a isoflavona, têm se mostrado efetivos.
- 2) No menacme e na pós-menopausa: o tratamento farmacológico é composto atualmente por antidepressivos, hipnóticos não benzodiazepínicos, benzodiazepínicos, valeriana, agonistas de melatonina, entre outros.

O zolpidem é o tratamento de escolha na insônia, agindo como agonista seletivo da subunidade 1 do GABA-A, o principal receptor responsável pela inibição da neurotransmissão do sistema nervoso central. É altamente prescrito em todo o mundo por sua efetividade, além de sua segurança ser considerada maior que a da classe de medicamentos benzodiazepínicos. O zolpidem melhora a qualidade de sono de pacientes com insônia crônica. A dose terapêutica é de 5 a 10 mg. Embora o emprego de indutores de sono seja recomendado no tratamento de insônia crônica por apenas um mês, estudos clínicos sugerem que o zolpidem se mantém efetivo e seguro em uso prolongado, sem o aparecimento de insônia-rebote ou tolerância e ausência de prejuízo psicomotor no dia seguinte.

CONCLUSÃO

A mulher deve ser avaliada como um todo, levando-se em consideração os aspectos físicos, psíquicos e sociais. Desequilíbrios nessas esferas podem levar à insônia. A abordagem multidisciplinar pode ajudar na escolha do tratamento mais indicado para cada caso.

REFERÊNCIAS

1. American Psychiatry Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders - DSM-5. 5th ed. Washington: American Psychiatric Association; 2013.
2. Zhang B, Wing YK. Sex differences in insomnia: a meta-analysis. *Sleep*. 2006;29(1):85-93.
3. Campos HH, Bittencourt LRA, Haidar MA, Tufik S, Baracat EC. Prevalência de distúrbios do sono na pós-menopausa. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2005;27(12):731-6.
4. Hachul H, Andersen ML, Bittencourt LR, Santos-Silva R, Conway SG, Tufik S. Does the reproductive cycle influence sleep patterns in women with sleep complaints? *Climacteric*. 2010 Dec;13(6):594-603.
5. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE; Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão (BR). Tábua Completa de Mortalidade 2012. Brasília: IBGE; 2012. Disponível em: https://ww2.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/tabuadevida/2013/defaulttab_pdf.shtm. Acesso em: março de 2019.
6. Hachul H, Brandão LDC, Bittencourt LRA, D'Almeida V, Andersen ML, Baracat EC, et al. Clinical profile of menopausal insomniac women referred to sleep laboratory. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2009;88(4):422-7.
7. Attarian H, Hachul H, Guttuso T, Phillips B. Treatment of chronic insomnia disorder in menopause: evaluation of literature. *Menopause*. 2015 Jun;22(6):674-84.

Transtorno bipolar e suicídio

Ângela Miranda-Scippa

DESENVOLVIMENTO

O transtorno bipolar (TB) é uma doença cíclica e muito heterogênea nas suas apresentações clínicas. De acordo com a nova Classificação Internacional de Doenças (CID-11, 2018), ele é caracterizado pela presença de episódios de mania/hipomania, de depressão e mistos¹. Estes últimos haviam sido abolidos no DSM-5 (APA, 2013), pois deixaram de ser categorizados como episódios e passaram a ser descritos como especificadores clínicos da depressão ou da mania/hipomania².

A prevalência do TB nas formas clássicas está em torno de 2,4% e o impacto na vida dos seus portadores é bastante significativo. Além disso, pacientes com essa patologia têm sete vezes mais probabilidade de morrer de causa não natural². De fato, uma das grandes dificuldades no cuidado desses pacientes é a prevenção ao suicídio. O TB tem taxa de suicídio alta, considerada 20 vezes maior que a da população geral. Calcula-se que de um terço até a metade dos pacientes tentará o suicídio pelo menos uma vez na vida e aproximadamente 13% morrerão em consequência desse desfecho, sendo que em 70% dos casos a tentativa ocorre na fase de depressão^{2,3}.

Embora muitos fatores de risco tenham sido descritos em relação às tentativas de suicídio, os mais consistentes são: idade de início precoce da doença, gênero feminino, polaridade negativa, ansiedade, abuso de substâncias e transtornos de personalidade comórbidos. Quanto ao risco de suicídio, os fatores relatados são: história familiar de suicídio em parentes de primeiro grau e gênero masculino. Não há estudos com amostras suficientes para determinar se há realmente diferenças entre as tipologias do TB I e II³.

Diante desse cenário, o tratamento do TB ainda é um grande desafio, pois é necessário debelar qualquer episódio agudo e prevenir novos

Professora titular do Departamento de Neurociências e Saúde Mental (DNCSM) da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB) da Universidade Federal da Bahia (UFBA). Professora permanente do Programa de pós-graduação em Medicina e Saúde (PPgMS) da UFBA. Coordenadora do Centro de Estudos de Transtornos de Humor e Ansiedade (CETHA) da UFBA.

Recebido: 12 de novembro 2019

Aceito: 11 de dezembro 2019

Correspondência

Ângela Miranda Scippa
equipemedica@mpgrupo.com.br

Este artigo deve ser citado como

Miranda-Scippa A. Transtorno bipolar e suicídio. Med Int Méx. 2020;36(Supl. 1):S6-S8.
<http://doi.org/10.24245/mim.v36id.3776>

(recorrências). Sabe-se também que os riscos de comportamento suicida e de perdas funcionais são maiores nos indivíduos não tratados, comparados àqueles em tratamento adequado e contínuo. Em relação aos chamados “estabilizadores de humor”, o lítio é o fármaco que reúne o maior número de evidências na prevenção ao comportamento suicida, e a quetiapina é o único antipsicótico atípico que se encontra em primeira linha de tratamento nas várias diretrizes de tratamento existentes, tanto nas fases agudas de mania/ hipomania e de depressão quanto na prevenção de todas elas^{4,5}.

Dentre os protocolos de tratamento do TB, o *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments* (CANMAT, 2018) contém informações baseadas em evidências científicas para guiar o tratamento dos episódios agudos e a manutenção, levando em consideração não apenas a eficácia, mas também a tolerabilidade de cada substância na escolha do plano terapêutico. Dessa forma, as indicações dos medicamentos são colocadas de forma hierárquica e distribuídas em níveis de evidências: primeira linha, segunda linha, não recomendado ou sem dados⁴ (**Quadros 1 e 2**).

Quadro 1. Tratamento de primeira linha da mania e da depressão (Adaptado de: CANMAT, 2018).

Monoterapia	Combinação
MANIA	MANIA
Quetiapina	Associada a Li/ DVP
Aripiprazol	Associada a Li/ DVP
Risperidona	Associada a Li/ DVP
Paliperidona (> 6 mg)	Sem dados
Divalproato	Associado à: aripiprazol, quetiapina ou risperidona
Lítio	Associado à: aripiprazol, quetiapina ou risperidona
DEPRESSÃO	DEPRESSÃO
Quetiapina	*
Lurasidona	Associada a Li/DV P
Lamotrigina	Associada a outro
Lítio	Associado à lurasidona

Li = lítio; DVP = divalproato

*Associada a Li/DVP = pouca evidência.

Quadro 2. Tratamento de primeira linha da fase de manutenção (Adaptado de: CANMAT, 2018).

Monoterapia/Combinação	Prevenção mania	Prevenção depressão	Prevenção qualquer episódio
Lítio	sim	sim	sim
Quetiapina	sim	sim	sim
Divalproato	sim	sim	sim
Lamotrigina	pouca evidência	sim	sim
*Aripiprazol	sim	sem dados	sim
Lurasidona	pouca evidência	pouca evidência	pouca evidência
Aripiprazol + Li/DVP	sim	sim	sim
Quetiapina + Li/DVP	sim	sim	sim
Lurasidona + Li/DVP	sem dados	sem dados	sim
Lamotrigina associada	pouca evidência	pouca evidência	pouca evidência

Li = lítio; DVP = divalproato

*Uso diário ou mensal.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization (WHO). International Classification of Diseases 11 (ICD) for Mortality and Morbidity Statistics. 11th ed. Chapter 06. Mental, Behavioural or Neurodevelopmental Disorders, p. 22-30. Geneva: WHO; 2018.
2. Jones S, Riste L, Barrowclough C, Bartlett P, Clements C, Davies L, et al. Reducing relapse and suicide in bipolar disorder: practical clinical approaches to identifying risk, reducing harm and engaging service users in planning and delivery of care – the PARADES (Psychoeducation, Anxiety, Relapse, Advance Directive Evaluation and Suicidality) Programme. Southampton (UK): NIHR Journals Library; 2018. v. 6. p. 1-332.
3. Schaffer A, Isometsa ET, Tondo L, Moreno D, Turecki G, Reis C, et al. International Society for Bipolar Disorders Task Force on Suicide: meta-analyses and meta-regression of correlates of suicide attempts and suicide deaths in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2015;17(1):1-16.
4. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Bond DJ, Frey BN, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2018 Mar;20(2):97-170.
5. Baldessarini R, Leonardo T, Vazquez G. Pharmacological treatment of bipolar disorders. *Mol Psychiatry.* 2019 Feb;24(2):198-217.

Dor neuropática. Diagnóstico e tratamento

Telma Zakka,¹ Manoel Jacobsen-Teixeira²

INTRODUÇÃO

A dor neuropática (DN) ocorre como consequência direta de uma lesão ou doença que afeta o sistema somatossensorial¹. Manifesta-se em doentes com lesão no sistema nervoso periférico (SNP), na medula espinal, no tronco encefálico e/ou encéfalo. Resulta da desaferentação e da sensibilização neuronal e/ou da nocicepção, de anormalidades neurovegetativas, dos canais iônicos e/ou receptores do SNP, da síntese e da liberação anormal de neurotransmissores no SNP e no sistema nervoso central (SNC), das anormalidades sinápticas e subcelulares nos neurônios no SNC e da hipoatividade no sistema supressor de dor².

Estudos experimentais demonstraram que lesões nervosas semelhantes podem gerar sinais e sintomas diferentes (alodínias térmica e mecânica, hiperalgesia, etc.) e lesões distintas podem causar sinais e sintomas similares, justificando a falta de correlação direta entre o tipo de lesão nervosa (etiologia) e a categoria do mecanismo implicado (sinais e sintomas)³.

As principais causas de DN são: diabetes mellitus, neuralgia pós-herpética, dor regional complexa, acidente vascular encefálico, neuralgia trigeminal, lesão medular, esclerose múltipla, etc.

¹ Doutora em Ciências pelo Departamento de Neurologia da Universidade de São Paulo (USP).

² Professor titular da disciplina de Neurocirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

Recebido: 14 de novembro 2019

Aceito: 10 de dezembro 2019

Correspondência

Telma Zakka
equipemedica@mpgrupo.com.br

Este artigo deve ser citado como

Zakka T, Jacobsen-Teixeira M. Dor neuropática. Diagnóstico e tratamento. Med Int Méx. 2020;36(Supl. 1):S9-S12. <http://doi.org/10.24245/mim.v36id.3781>

Classificação

Classifica-se a DN de acordo com sua localização, sua distribuição sua etiologia e seus mecanismos fisiopatológicos⁴ (**Quadro 1**).

Quadro 1. Classificação da dor neuropática

Localização	Central: medula espinal, tronco cerebral, tálamo Periférica: nervo, plexo, gânglio da raiz dorsal
Distribuição	Localizada e difusa
Etiologia	Trauma Isquemia, hemorragia Inflamação Neurotoxicidade Neurodegeneração Paraneoplásica Metabólica Déficit vitamínico Câncer
Mecanismo fisiopatológico	Descarga ectópica Perda da inibição Sensibilização periférica Sensibilização central

Adaptado de: Jacob MTRJ, et al. Ateneu; 2017.⁵

Quadro clínico

Os sintomas mais comuns são dores espontâneas (surgem sem estímulo) ou evocadas (respostas anormais aos estímulos).

A dor espontânea pode ser contínua ou paroxística. A dor contínua, geralmente descrita nos tecidos cutâneos superficiais ou profundos, manifesta-se como queimação, agulhada, ardência quando superficial ou surda, e câibra quando afeta os tecidos cutâneos profundos. A dor paroxística, episódica, manifesta-se, frequentemente, como choque elétrico^{6,7}. Ao quadro doloroso podem se associar parestesia e/ou disestesia⁸.

Os sinais clínicos como hiperalgesia, alodinia, hipoalgesia ou hipoestesia indicam os possíveis mecanismos da dor neuropática adjacente: sensibilização periférica ou central ou desafferentação do sistema nociceptivo⁶⁻⁸.

Crítérios diagnósticos

- Distribuição da dor distinta, com neuroanatomia plausível.
- História sugestiva de lesão ou doença relevante afetando o sistema somatossensorial periférico ou central.
- Testes confirmatórios positivos ou negativos restritos ao território da estrutura nervosa lesionada.
- Teste diagnóstico que confirma a presença de lesão ou disfunção que explique a DN^{6,7}.

Douleur neuropathique en 4 questions - DN4

Este questionário foi desenvolvido na França, validado no Brasil, e consiste em dez itens, dos quais sete são relacionados aos sintomas e três ao exame físico. O escore total de quatro ou mais pontos na escala de dez sugere dor neuropática. Para diagnóstico clínico o DN4 apresenta 83% de sensibilidade e 90% de especificidade⁹.

Tratamento

Entre os fármacos recomendados como tratamentos dos primeira linha para a DN periférica ou central estão os anticonvulsivantes gabapentinóides, os antidepressivos tricíclicos e os antidepressivos inibidores da recaptação da serotonina-noradrenalina (duais)^{10,11}.

A atividade analgésica da maioria dos anticonvulsivantes relaciona-se com a combinação de

Questionário para diagnóstico de dor neuropática - DN4		
Por favor, nas quatro perguntas abaixo, complete o questionário marcando uma resposta para cada número:		
Questão 1: A sua dor tem uma ou mais das seguintes características?		
	Sim	Não
1. Queimação	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Sensação de frio dolorosa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Choque eléctrico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Questão 2: Há presença de um ou mais dos seguintes sintomas na mesma área da sua dor?		
	Sim	Não
4. Formigamento	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Alfinetada e agulhada	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Adormecimento	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Coceira	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Exame do paciente		
Questão 3: A sua dor tem uma ou mais das seguintes características?		
	Sim	Não
8. Hipoestesia ao toque	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Hipoestesia a picada de agulha	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Questão 4: Na área dolorosa a dor pode ser causada ou aumentada por:		
	Sim	Não
10. Escovação	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Escore		
0. Para cada item negativo 1 - Para cada item positivo		
Dor neuropática: Escore total a partir de 4/10		
<input type="text"/>	Dor nociceptiva	<input type="text"/> Dor neuropática

suas ações no SNC, ou seja, bloqueio dos canais de sódio e/ou de cálcio, supressão da liberação de glutamato e ação sobre os receptores NMDA, que resultam na diminuição da sensibilização central^{1,2}.

Entre os anticonvulsivantes, a gabapentina mostra-se muito efetiva no alívio da dor e da disestesia paroxística associada à DN¹². Sua

utilização no tratamento dos quadros de DN requer uma prova terapêutica entre quatro e seis semanas, com ajuste lento e gradual até se obter a ação desejada ou até que ocorram efeitos adversos limitantes¹².

Tratamento da DN – updated recommendations from the International Association for the Study of Pain (IASP)

Recomendações	Fármacos
Primeira linha	ISRNs: duloxetina, venlafaxina Antidepressivo tricíclico: amitriptilina Anticonvulsivantes: gabapentina e pregabalina
Segunda linha	Lidocaína Tramadol
Terceira linha	Opioides fortes

Adaptado de: Finnerup NB, et al. Lancet Neurol;2015.¹⁰

Gabapentina

A gabapentina, um análogo químico do neurotransmissor inibitório ácido gama-aminobutírico (GABA), foi desenvolvida originalmente para o tratamento da epilepsia, sendo posteriormente aprovado para o tratamento da DN. Sua ação analgésica relaciona-se à modulação da proteína alfa-2/delta-1 do canal de cálcio tipo N. Atua em receptores NMDA, nas proteínas quinase C e nas citocinas inflamatórias⁴. Liga-se pouco a proteínas plasmáticas e não possui metabolismo hepático, o que coíbe as interações fármaco-fármaco¹³. Entre suas ações, observa-se melhora do sono (aumenta a serotonina), redução da ansiedade (aumento da concentração de GABA central), diminuição da alodínia e hiperpatia^{4,13}.

Indica-se a gabapentina para o alívio da dor neuropática periférica e central, na neuropatia diabética, neuralgia pós-herpética, neurite intercostal traumática, esclerose múltipla, síndrome complexa de dor regional, dor pós-acidente cerebral, dor do membro fantasma, neurite acínica, entre outras causas de dor neuropática⁴.

Estudo clínico recente investigou o efeito da gabapentina vs. o da pregabalina no tratamento da cialgia crônica e observou que, embora os resultados fossem semelhantes no alívio da dor, a gabapentina apresentou eventos adversos menos intensos e de menor gravidade¹⁴.

REFERÊNCIAS

1. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*. 2008;70(18):1630-5.
2. Doth AF, Hansson PH, Jensen MP, Taylor RS. The burden of neuropathic pain: A systematic review and meta-analysis of health utilities. 2010;149(2):338-44.
3. Andrade DC, Teixeira MJ, Galhardoni R, et al. Fisiopatologia da dor neuropática. In: *Dor: manual para o clínico*. Teixeira MJ, Figueiró JB (Orgs). 2ª ed. Rio de Janeiro: Atheneu; 2019. v. 7. p. 131-42.
4. Correa-ILLanes G. Dolor neuropático, clasificación y estrategias de manejo para médicos generales. *Rev Med Clin Condes*. 2014;25(2):189-99.
5. Jacob MTRJ, Jacob BJ. Dor Neuropática. In: *Tratado de Dor: publicação da Sociedade Brasileira para Estudo da Dor*. de Paula Posso I, Grossmann E, da Fonseca PNB, et al (Orgs). 1ª ed. Rio de Janeiro: Atheneu; 2017. v. 49. p. 639-50.
6. Woolf CJ, Mannion RJ. Neuropathic pain, aetiology, symptoms, mechanisms and management. *Lancet*. 1999;353(9168):1959-64.
7. Schestatsky P. Definição, diagnóstico e tratamento da dor neuropática. *Rev HCPA*. 2008;28(3):177-87.
8. Baron R. Peripheral neuropathic pain: From mechanism to symptoms. *Clin J Pain*. 2000;16(2 Suppl):S12-20.
9. de Andrade DC, Ferreira KA, Nishimura CM, Yeng LT, Batista AF, de Sá K, et al. Psychometric validation of the Portuguese version of the Neuropathic Pain Symptoms Inventory. *Health Qual Life Outcomes*. 2011;9:107.
10. 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(2):162-73.
11. Attal N, Gruccu G, Baron R, Haanpaa M, Hansson P, Jensen TS, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol*. 2010;17(9):1113-e88.
12. Serrano SC, Grossman E. Anticonvulsivantes. In: *Tratado de Dor*. da Fonseca PRB, Grossmann E, de Oliveira Jr JO, et al. 1ª ed. Rio de Janeiro: Atheneu; 2017. p. 1697-704.
13. Kukkar A, Bali A, Singh N, Jaggi AD. Implications and mechanism of action of gabapentin in neuropathic pain. *Arch Pharm Res*. 2013;36(3):1453-64.
14. Robertson K, Marshman LAG, Plummer D, Downs E. Effect of gabapentin vs pregabalin on pain intensity in adults with chronic sciatica: A randomized clinical trial. *JAMA Neurol*. 2019;76(1):28-34.

Duração do sono e ganho de peso: mecanismos e implicações para a saúde

Sonia Maria Guimarães-Togeiro

DESENVOLVIMENTO

É conhecido de todos nós o aumento crescente da obesidade entre adultos e crianças com características epidêmicas em todo o mundo.

Nos Estados Unidos (EUA), dados de cinco estados, obtidos a partir de uma pesquisa populacional realizada com adultos e utilizando ligações telefônicas (*The Behavioral Risk Factor Surveillance System – BRFSS*)¹, iniciada em 1984 e acumulando 400.000 entrevistados anualmente, revelaram que as taxas de obesidade excedem 35%. No Brasil, informações do Ministério da Saúde mostram que 18,9% da população adulta nas capitais brasileiras sofre de obesidade, sendo tal valor 60% mais alto que em 2006, quando a taxa alcançada era de 11,8%, na realização da primeira pesquisa².

Paralelamente à obesidade, no mundo contemporâneo as pessoas vêm experimentando cada vez mais o encurtamento do seu tempo de sono, fato relacionado ao maior período de exposição à luz, a fatores ambientais e sociais - como exaustivas jornadas de trabalho -, às longas horas dedicadas às mídias sociais durante à noite e à diminuição da quantidade de horas disponíveis para dormir.

A necessidade de sono é complexa, variando com a idade e com o sexo, sendo considerada uma média de sete a oito horas para o adulto. Entretanto existem variações individuais. A **Figura 1** revela a necessidade média de sono em função da idade e do sexo segundo a National Sleep Foundation. Adicionalmente, o sono considerado suficiente é aquele com duração adequada, seguido de um acordar espontâneo, resultando em sensações de descanso e de alerta durante o dia.

Graduação em Medicina pela Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. Mestrado e doutorado em Pneumologia pela Escola Paulista de Medicina - Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Atuação no ensino e pesquisa na graduação e pós-graduação nas áreas de pneumologia e medicina do sono com foco principal nos distúrbios respiratórios do sono. Professor afiliada da disciplina de Biologia e Medicina do Sono - Departamento Psicobiologia – UNIFESP. Pesquisadora do Instituto do Sono - Associação Fundo de Incentivo à Pesquisa.

Recebido: 19 de novembro 2019

Aceito: 11 de dezembro 2019

Correspondência

Sonia Maria Guimarães Togeiro
equipemedica@mpgrupo.com.br

Este artigo deve ser citado como

Guarimarães-Togeiro SM. Duração do sono e ganho de peso: mecanismos e implicações para a saúde. Med Int Méx. 2020;36(Supl. 1):S13-S16.
<http://doi.org/10.24245/mim.v36id.3775>

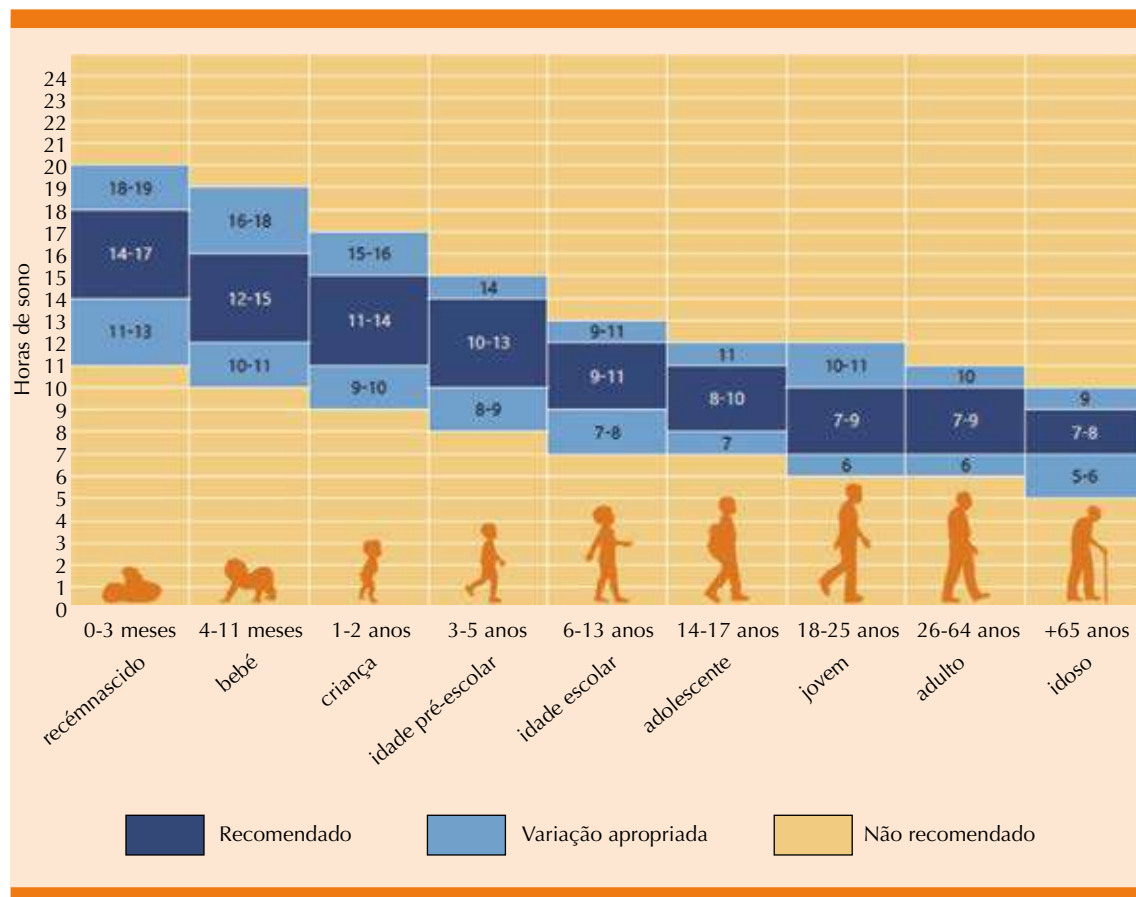


Figura 1. Necessidade de sono de acordo com a faixa etária.

Um fator relevante e perceptível nas populações urbanas é que a duração do sono vem sofrendo redução nas últimas décadas. Dados de literatura confirmam tal observação: um levantamento americano revelou que, de 1959 a 1992, a média de sono dos adultos foi reduzida em aproximadamente uma hora por noite (de oito a nove horas para sete a oito horas por noite)³. Recentemente, outro levantamento sobre trabalhadores americanos revelou que a duração de sono de seis horas ou menos aumentou de 24% para 30% nos últimos 20 anos⁴. Assim, é possível observar a presença de um estado de “restrição ou privação parcial de sono”, muito

provavelmente relacionado a fatores ambientais e sociais, conforme já foi referido. Sem dúvida, haverá prejuízo ao estado de alerta, à saúde e à qualidade de vida. Alguns dos sinais desse déficit são: sonolência, prejuízos à memória, à atenção e ao humor, acidentes de trânsito e de trabalho, hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus^{5,6}. A extensão de tais consequências é proporcional ao grau de privação de sono. Especial atenção também deve ser dada à falta do sono adequado em crianças e adolescentes, levando a comprometimento cognitivo que inclui, muitas vezes, danos ao rendimento escolar e déficits de atenção.

Assim, deparamo-nos com uma sociedade moderna enfrentando a obesidade e a privação do sono, havendo plausibilidade biológica para estabelecer uma relação entre o ganho de peso e a curta duração do tempo de descanso. Tal conexão vai além da maior ingesta alimentar decorrente do tempo superior de vigília. Os mecanismos envolvidos na obesidade são complexos e incluem fatores genéticos, regulação hormonal, ingesta alimentar, nível de atividade física e balanço energético. Recentemente, vários estudos têm comprovado a hipótese da associação entre a curta duração do sono, as alterações metabólicas e a obesidade em adultos, crianças e mesmo adolescentes. Os mecanismos implicados na desregulação metabólica pela privação do sono incluem: a) redução da liberação da leptina, hormônio produzido pelas células gordurosas que atuam nos receptores das células arqueadas do hipotálamo, controlando o apetite; b) aumento da grelina, hormônio produzido no trato gastrointestinal que aumenta a fome e estimula a produção do GH; c) crescimento do tônus simpático e do cortisol, predispondo à adiposidade abdominal; d) consumo de alimentos ricos em calorias⁷.

A insônia crônica, segundo a *III International Classification of Sleep Disorders*, é uma condição em que o paciente relata dificuldade para iniciar ou manter o sono, ou mesmo acordar mais cedo que o desejado, além de apresentar fadiga ou déficits de atenção, de concentração ou de memória, irritabilidade, distúrbio do humor, sonolência, alterações do comportamento (hiperatividade, impulsividade, agressividade), reduções da motivação, da energia e da iniciativa, propensão a erros/acidentes ou insatisfação com o sono. Tais queixas relativas ao sono e os sintomas diurnos não podem ser explicados por falta de oportunidade para dormir (ausência de tempo para dormir) ou por circunstâncias inadequadas. Os sintomas referentes ao sono e aqueles diurnos devem ocorrer pelo menos três

vezes por semana, por no mínimo três meses, e também não podem ser explicados por outro distúrbio do sono. O problema atinge 10% da população adulta, todavia a prevalência de sintomas de insônia provisória é de 30% a 35%⁸.

Nesse contexto, os portadores de sintomas de insônia ou insônia crônica que têm curta duração de sono também demonstram maior risco para o aumento do índice de massa corpórea (IMC)⁹.

Estudos sobre crianças e adolescentes também apontaram a associação independente entre a curta duração do sono e o aumento do IMC. Uma recente revisão sistemática e uma metanálise incluindo 42 estudos prospectivos, com seguimento de pelo menos um ano, revelaram que a curta duração do sono foi fator de risco para os desenvolvimentos de sobrepeso e de obesidade em lactentes, crianças e adolescentes¹⁰.

Um estudo recente, publicado na revista *Sleep*, que incluiu homens negros e hispânicos com mais de 40 anos, revelou que aqueles que dormiam menos que cinco horas ganhavam mais gordura abdominal num período de cinco anos comparados àqueles que dormiam mais que seis horas por noite¹¹.

Ainda faltam estudos avaliando se a qualidade do sono, independentemente da sua duração, tem efeito na desregulação metabólica. Também faltam estudos de intervenção, randomizados e controlados, avaliando os efeitos do aumento do tempo de sono na melhora do controle metabólico e na perda ponderal.

Compreender a importância, a função e a necessidade do sono adequado é uma tarefa fundamental para recuperar a saúde, o bem-estar e a qualidade de vida da sociedade moderna. Diante das atuais mudanças de paradigmas a respeito do que se sabe sobre diversas doenças, sugere-se que o clínico, frente aos manejos do

sobrepeso e da obesidade, investigue o sono dos seus pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Redfield RR (diretor). Centers for Diseases Control and Prevention. [Internet]. [s.L.]: Centers for Diseases Control and Prevention; 2013. Disponível em: <https://www.cdc.gov/brfss/>. Acesso em: abril de 2019.
2. Robert Wood Johnson Foundation. State of Obesity. [Internet]. Princeton, NJ: Robert Wood Johnson Foundation; 2019. Disponível em: <https://stateofobesity.org/>. Acesso em: abril de 2019.
3. Bliwise DL, King AC, Harris RB, Haskell WL. Prevalence of self reported poor sleep in a healthy population aged 50-65. *Soc Sci Med*. 1992 Jan;34(1):49-55.
4. Luckhaupt SE, SanGoo T, Calvert GM. The prevalence of short sleep duration by industry and occupation in the National Health Interview Survey. *Sleep*. 2010;33(2):149-59.
5. Knutson KL, Van Cauter E, Rathouz PJ, Yan LL, Hullely SB, Liu K, et al Association between sleep and blood pressure in midlife: the CARDIA sleep study. *Arch Intern Med*. 2009;169(11):1055-61.
6. Cappuccio FP, D'Elia L, Straluzzo P, Miller MA. Quantity and quality of sleep and incidence of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2010; 33(2):414-20.
7. Spiegel K, Tasali E, Penev P, Van Cauter E. Brief communication: Sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite. *Ann Intern Med*. 2004;141(11):846-50.
8. Thorpy MJ. International Classification of Sleep Disorders (ICSD) Third Edition , 2017-Springer.
9. Cai GH, Theorell-Haglöw J, Janson C, Svartengren M, Elmståhl S, Lind L, et al. Insomnia symptoms and sleep duration and their combined effects in relation to associations with obesity and central obesity. *Sleep Med*. 2018 Jun;46:81-7.
10. Miller MA, Kruisbrink M, Wallace J, Ji C, Cappuccio FP. Sleep duration and incidence of obesity in infants, children, and adolescents: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Sleep*. 2018 Apr 1;41(4):1-19.
11. Hairston KG, Bryer-Ash M, Norris JM, Haffner S, Bowden DW, Wagenknecht LE. Sleep duration and five-year abdominal fat accumulation in a minority cohort: the IRAS family study. *Sleep*. 2010 Mar 1;33(3):289-95.

Impacto da privação de sono sobre cérebro, comportamento e emoções

Fernando Morgadinho Santos-Coelho

Sono e privação de sono

Não é incomum aumentarmos a nossa produtividade na sociedade moderna às custas da privação do sono (PS). Entretanto a PS leva a um declínio das funções cognitivas, com pioras da qualidade de vida e da produtividade. Dormir é essencial para o ser humano. O sono em adultos é caracterizado por uma variação cíclica de duas etapas: fases de movimentos não rápidos dos olhos (NREM) e fase de movimento rápido dos olhos (REM)¹.

O sono NREM consiste nos estágios N1 e N2 que caracterizam o sono leve, que é seguido pelo estágio N3, considerado um sono de ondas lentas profundo. A fase de sono REM é aquela mais profunda, quando sonhamos e temos grande atividade cerebral com otimizações cognitiva e de memória. Normalmente uma noite de sono possui de cinco a seis grandes ciclos, que vão de N1 a REM¹.

A necessidade básica de sono é individual, mas a média para um adulto saudável é de aproximadamente sete a oito horas por dia. Quem dorme menos do que precisa, seja por atividades pessoais ou por insônia, desenvolve PS^{1,2}.

Quanto maior a duração da PS, piores serão os sinais e sintomas. A sonolência aumenta à medida que a PS continua, mas nem sempre cresce à proporção que a restrição crônica do sono persiste. Assim, a resposta fisiológica à perda de sono pode depender, em algum grau, da forma da PS (aguda ou crônica). O controle relacionado à pressão do sono (adenosina e sistema hipotalâmico) media o nível do comprometimento da atenção dependente da dose de perda do sono. Há

Neurologista e especialista em Medicina do Sono. Mestre e doutor pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Pós-doutorado pela University of Toronto. Professor doutor da Disciplina de Neurologia - UNIFESP.

Recebido: 19 de Novembro 2019

Aceito: 11 de Dezembro 2019

Correspondência

Fernando Morgadinho-Coelho
equipemedica@mpgrupo.com.br

Este artigo deve ser citado como
Santos-Coelho FM. Impacto da privação de sono sobre cérebro, comportamento e emoções. Med Int Méx. 2020;36(Supl. 1):S17-S19.
<http://doi.org/10.24245/mim.v36id.3777>

também uma vulnerabilidade individual. Parece que a vulnerabilidade diferencial aos efeitos da perda aguda do sono na atenção é, em parte, hereditária^{2,3}.

Privação de sono e emoções

A PS exacerba distúrbios de humor pré-existent, tais como raiva, depressão e ansiedade. A PS leva à confusão mental, às desorientações temporal e espacial, além de causar fadiga. Autores estudando agressões física e verbal, raiva e hostilidade em um grupo de jovens adultos do sexo masculino descobriram que tais indivíduos relataram agressão e raiva após PS⁴.

A PS aumenta os níveis de ansiedade e influencia significativamente a reatividade emocional. A PS leva a uma atividade hiperadrenérgica persistente durante a vigília que pode reduzir a quantidade e a qualidade do sono noturno subsequente, produzindo um círculo vicioso. Sintomas de estresse pós-traumático foram induzidos pela privação seletiva do sono REM em indivíduos saudáveis, com aumento da sensibilidade autonômica a estímulos condicionados não mais existentes^{4,5}.

Privação de sono e comportamento

A PS leva a mudanças do humor e do comportamento. Os homens tendem a apresentar pontuação mais alta em agressões física e verbal após PS, e as mulheres têm propensão a serem mais suscetíveis à diminuição do humor, à ansiedade, à baixa energia e à confusão mental⁶.

A PS leva a um prejuízo no funcionamento dopaminérgico, com disfunção do sistema de recompensa cerebral. Nas dependências de álcool e de outras substâncias, são comumente relatados sintomas de insônia e problemas de PS. A PS parece ser um fator importante no desenvolvimento e na manutenção de transtornos

de dependência. Há mudanças na função da dopamina na região mesolímbica como um fator de vulnerabilidade que predispõe os indivíduos a falharem nos esforços de abstinência².

A PS na população pediátrica tem muito impacto. Quantidade inadequada e qualidade do sono ruim estão associadas a vários distúrbios de comportamento, como agitação e dificuldade de aprendizagem. Estudos revelam que mesmo quantidades moderadas de PS em alguns dias prejudicam aspectos de funcionamentos emocional e cognitivo em crianças. A alta prevalência de sono ruim e as graves consequências enfatizam a necessidade de maior conscientização do público sobre a importância do sono para adultos e crianças^{2,7}.

Privação de sono e cognição

O termo “cognição” refere-se a processos mentais que são agrupados em função cognitiva amnésica (memória) e função cognitiva não amnésica (outras). Há conexões entre a atividade colinérgica do cérebro, o tempo e a densidade do sono REM. Portanto, deficiências do sono REM podem se correlacionar com prejuízos cognitivos em idosos. A formação de memórias de longo prazo requer um processo de consolidação, que é facilitado pelo sono. A construção das memórias declarativas (conscientemente lembradas), processadas pelo hipocampo, depende de sono N3. Os fusos de sono, vistos em sono N2, também estão relacionados com a memória verbal. Logo, a PS pode impactar vários dos mecanismos fisiológicos de consolidação de memória durante o sono normal³.

A PS afeta as habilidades humanas com prejuízo nas funções cognitivas, nos processos emocionais, na atividade muscular e nas ações que necessitam da ativação de regiões cerebrais (córtex pré-frontal, tálamo e o hipocampo). A PS por mais de 36 horas reduz a capacidade

de realização de tarefas, como tomada de decisão executiva, categorização, memória espacial, expressão verbal fluida, criatividade e planejamento. A PS impacta no funcionamento do hipocampo com prejuízo nos processos de aprendizagem e na consolidação da memória⁸.

Os efeitos crônicos da PS são mais bem compreendidos agora. A PS crônica pode corroborar com o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas, como doença de Alzheimer e outras demências. A PS leva a uma diminuição do funcionamento do sistema glinfático, com consequentes acúmulos de beta-amiloide e de outros resíduos no cérebro, destruindo neurônios e levando à demência⁸.

CONCLUSÃO

O sono modula o nosso desenvolvimento, funcionamento, comportamento, além das nossas emoções. A PS, intencional ou não, traz-nos prejuízos pessoais, profissionais e familiares. O impacto da PS tem sido negligenciado na sociedade moderna. O melhor conhecimento das consequências da OS no desenvolvimento de doenças degenerativas, como a doença de Alzheimer, e baixa na qualidade de vida nos

obriga a refletir sobre as nossas ações e as nossas influências para as próximas gerações. O segredo é dormir, com qualidade, a quantidade necessária.

REFERÊNCIAS

1. Krause AJ, Simon EB, Mander BA, Greer SM, Saletin JM, Goldstein-Piekarski AN, et al. The sleep-deprived human brain. *Nat Rev Neurosci*. 2017;18(7):404-18.
2. Saghir Z, Syeda JN, Muhammad AS, Balla Abdalla TH. The Amygdala, Sleep Debt, Sleep Deprivation, and the Emotion of Anger: A Possible Connection? *Cureus*. 2018;10(7):e2912.
3. Miller MA. The Role of Sleep and Sleep Disorders in the Development, Diagnosis, and Management of Neurocognitive Disorders. *Front Neurol*. 2015;6:224.
4. Tempesta D, Soggi V, De Gennaro L, Ferrara M. Sleep and emotional processing. *Sleep medicine reviews*. 2018;40:183-95.
5. Pires GN, Bezerra AG, Tufik S, Andersen ML. Effects of acute sleep deprivation on state anxiety levels: a systematic review and meta-analysis. *Sleep medicine*. 2016;24:109-18.
6. Trost Bobic T, Secic A, Zavoreo I, Matijevic V, Filipovic B, Kolak Z, et al. The Impact of Sleep Deprivation on the Brain. *Acta Clin Croat*. 2016;55(3):469-73.
7. Vriend J, Davidson F, Rusak B, Corkum P. Emotional and Cognitive Impact of Sleep Restriction in Children. *Sleep Med Clin*. 2015;10(2):107-15.
8. Lowe CJ, Safati A, Hall PA. The neurocognitive consequences of sleep restriction: A meta-analytic review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017;80:586-604.

Importância e impacto do Fixare[®] no manejo da osteoporose pós-menopáusia

Ben-Hur Albergaria

INTRODUÇÃO

A osteoporose é definida como uma doença esquelética sistêmica, caracterizada por baixa massa óssea e deterioração microarquitetural do tecido ósseo, com consequentes aumentos da fragilidade óssea e da suscetibilidade à fratura, com uma prevalência crescente em todo o mundo¹. As fraturas por fragilidade são as consequências mais temidas da osteoporose, impondo riscos de perda de independência, dor crônica, necessidade de reabilitação e excesso de mortalidade, principalmente em relação às fraturas de quadril². Além disso, as fraturas por fragilidade apresentam efeitos sociais, econômicos e individuais significativos devido a hospitalizações prolongadas, à necessidade de cirurgia, a tratamentos médicos e a limitações nas atividades da vida diária relacionadas à sua ocorrência³.

A nutrição, um dos determinantes modificáveis mais importantes da massa óssea, influencia o crescimento e o desenvolvimento do esqueleto desde as fases mais precoces da vida humana, sendo um dos aspectos fundamentais na promoção da saúde esquelética ao longo de toda a vida⁴. O crescimento ósseo segue uma trajetória consistente durante a infância e a adolescência, quando a remodelação óssea e a demanda de nutrientes aumentam acentuadamente. Dependendo do local do esqueleto, o pico de massa óssea ocorre no final da segunda ou no início da terceira década de vida. Apoiadas por uma nutrição adequada, a massa óssea e a remodelação óssea permanecem relativamente estáveis na idade adulta, mas, a partir da menopausa, a deficiência de estrogênio leva a um desequilíbrio no turnover ósseo, com a taxa de reabsorção óssea excedendo à de formação, levando à deterioração

Professor de Epidemiologia Clínica da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES). Vice-presidente da Comissão Nacional de Osteoporose da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO). Pesquisador clínico do Centro de Diagnóstico e Pesquisa da Osteoporose (CEDOES).

Recebido: 19 de novembro 2019

Aceito: 11 de dezembro 2019

Correspondência

Ben-Hur Albergaria
equipemedica@mpgrupo.com.br

Este artigo deve ser citado como
Albergaria BH. Importância e impacto do Fixare[®] no manejo da osteoporose pós-menopáusia. Med Int Méx. 2020;36(Supl. 1):S20-S25.
<http://doi.org/10.24245/mim.v36id.3778>

microarquitetural e à perda de ossos cortical e trabecular. Um aporte ideal de nutrientes pode atenuar o declínio da massa óssea relacionada à idade e ser um componente importante da estratégia para redução do alto risco de fraturas nessa fase da vida⁵.

Apesar da reconhecida importância da nutrição na promoção da saúde esquelética, existe sólida evidência da inadequação da ingesta dietética de nutrientes como o cálcio, o magnésio e as vitaminas D e K na nossa população⁶. Portanto, o objetivo deste artigo é rever os conceitos fundamentais da suplementação desses nutrientes, a fim de minimizar ou neutralizar os efeitos negativos da inadequação nutricional na saúde esquelética.

Suplementação de cálcio

O cálcio desempenha um papel fundamental na fisiologia humana, exercendo função central na mediação de uma ampla gama de atividades, incluindo contração muscular e vias metabólicas. Além disso, é um constituinte básico dos cristais de hidroxiapatita, o componente mineral que fornece rigidez ao esqueleto. Assim, o aporte insuficiente de cálcio é um fator etiopatogênico da osteoporose e das fraturas por fragilidade dela decorrentes⁷.

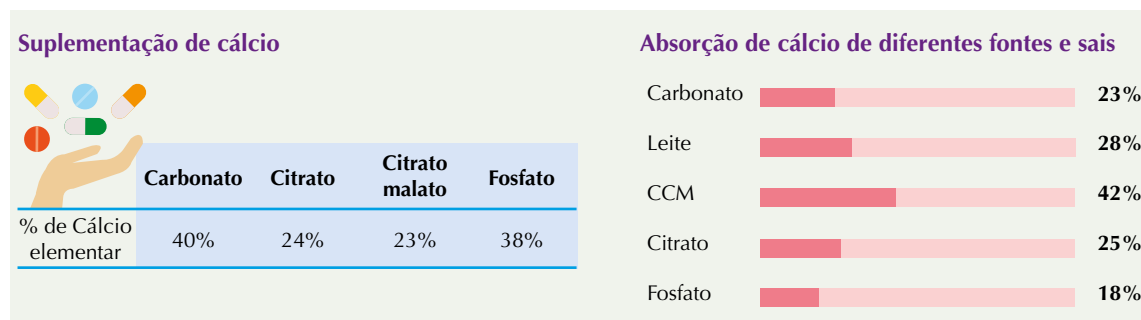
As necessidades nutricionais diárias de cálcio sofrem variações individuais e com a idade dos pacientes. Com o envelhecimento, a ingesta e a absorção de cálcio diminuem progressivamente. Dessa forma, uma maneira de diminuir a velocidade da perda óssea é estimular o consumo diário de 1.000 a 1.200 mg de cálcio, especialmente em mulheres climatéricas ou idosas. Deve-se, portanto, prescrever a suplementação de cálcio quando não se obtêm as quantidades adequadas com a dieta.

Diferentes sais de cálcio são utilizados na suplementação, incluindo o carbonato, o fosfato, o

citrato, o citrato malato, o gluconato e o lactato; a escolha do tipo de cálcio a ser suplementado deve considerar a melhor biodisponibilidade e os baixos índices de efeitos colaterais, garantindo a eficácia, a segurança e a adesão ao tratamento⁹.

O carbonato de cálcio é uma das formas mais comuns de suplementação de cálcio por fornecer maiores quantidades de cálcio elementar (por base de peso seco) e pelo baixo custo, mas apresenta absorção baixa e por isso só deve ser administrado durante as refeições, porque o ácido gástrico é necessário para a absorção ideal; além disso, é mal tolerado por muitos pacientes, que se queixam de constipação, cólicas abdominais e distensão abdominal, o que frequentemente leva a uma baixa aderência a esse tipo de suplemento¹⁰.

O cálcio citrato malato (CCM) é formado pela combinação entre cálcio, ácido cítrico e ácido málico, sendo produto de uma tecnologia farmacológica que transforma o cálcio elementar em produto orgânico, altamente biodisponível (quase duas vezes mais biodisponível que o carbonato de cálcio)¹¹. Logo, o CCM apresenta alta absorção e melhor utilização pelo organismo. Além de aumentar a biodisponibilidade do cálcio, essa conformação química minimiza os efeitos indesejados no trato gastrointestinal comuns na ingesta de cálcio inorgânico, tais como vômito, irritação gástrica, obstipação, diarreia e refluxo. O CCM não interage com outros nutrientes e medicamentos, não diminui a absorção de minerais como o zinco, o magnésio e o ferro, e não provoca aumento do risco da formação de cálculo renal¹². Estudos realizados com a suplementação de CCM comparada ao carbonato de cálcio demonstraram melhor absorção¹¹, diminuição da perda de massa óssea em mulheres menopausadas¹³ e redução do risco de ocorrência de fraturas em indivíduos suplementados por 36 meses¹⁴.

Quadro 1. (adaptada) - Comparativo dos diferentes sais de cálcio^{35,36}

O fosfato de cálcio, apesar de ter um percentual de cálcio elementar de 38%, apresenta, assim como o carbonato de cálcio, uma baixa biodisponibilidade e a obrigatoriedade de administração junto às refeições¹⁰. Já o lactato de cálcio e o gluconato de cálcio são formas menos concentradas de cálcio. O lactato de cálcio contém 13% de cálcio elementar, enquanto o gluconato de cálcio possui apenas 9% e, portanto, essas formas não são consideradas úteis para a suplementação na prática clínica¹⁰.

Suplementação de vitamina D

A vitamina D está presente apenas em pequenas quantidades nos alimentos e é produzida principalmente na pele após a exposição à radiação ultravioleta B¹⁵. Consequentemente, a hipovitaminose D é comum quando a ingestão alimentar é baixa ou mal absorvida e a exposição ao sol é limitada, sendo então bastante comum a necessidade de suplementação desse nutriente. A vitamina D desempenha um papel importante no transporte gastrointestinal ativo de cálcio e pode melhorar a função muscular e o equilíbrio, reduzindo assim o risco de quedas¹⁶. Além disso, a vitamina D também pode melhorar a resposta da densidade mineral óssea (DMO) aos bisfosfonatos¹⁷. Revisões sistemáticas também demonstraram que a suplementação de vitamina D está associada com as reduções dos riscos de fraturas de quadril e de fraturas não vertebrais^{18,19}.

Com relação às necessidades nutricionais diárias de vitamina D, a última publicação do *Institute of Medicine* (IOM)⁸ estabeleceu a meta de 600 UI/dia para todos os indivíduos com idades entre 1 e 70 anos, aumentando para 800 UI/dia para aqueles com 71 anos ou mais. O IOM também definiu os níveis máximos toleráveis de ingestão (UL) de 2.000 mg/dia para o cálcio e de 4.000 UI/dia para a vitamina D. Essas necessidades diárias de vitamina D raramente são alcançadas a partir da dieta e da exposição solar, sendo de grande importância a suplementação desse nutriente⁶.

A concentração sérica de 25(OH)D é o melhor indicador de *status* da vitamina D e, baseado em dados da literatura, o posicionamento mais atual em relação aos valores ideais da 25(OH)D para a população deve ser estratificado de acordo com a idade e as características clínicas individuais²⁰:

- Acima de 20 ng/mL é o valor desejável para população saudável (até 60 anos);
- Entre 30 e 60 ng/mL é o valor recomendado para grupos de risco como: idosos, gestantes, lactantes, pacientes com raquitismo/osteomalácia, osteoporose, indivíduos com história de quedas e fraturas, causas secundárias de osteoporose (doenças e medicações), hiperparatireoidismo, doenças inflamatórias, doenças autoimunes, doença renal crônica e síndromes de má-absorção (clínicas ou pós-cirúrgicas);

- Acima de 100 ng/mL: risco de toxicidade e hipercalcemia.

Suplementação de magnésio

O magnésio (Mg), um cátion intracelular e cofator de múltiplos sistemas enzimáticos, é necessário para a homeostase do cálcio e do potássio. A hipomagnesemia pode prejudicar a função dos osteoblastos, diminuir as produções ou as ações do PTH e da 1,25-di-hidroxivitamina D, além de aumentar a ativação dos osteoclastos²¹. Estudos epidemiológicos também demonstraram correlação entre indivíduos com dieta pobre em Mg e aumento da perda da massa óssea; logo, sua deficiência constitui provável fator de risco para osteoporose²².

Efeitos da suplementação de magnésio na DMO são variáveis. Um grande estudo clínico (*Women's Health Initiative-WHI*), utilizando a análise por questionário de alimentos, encontrou a DMO do quadril e do corpo inteiro significativamente relacionada ao consumo de magnésio, embora o risco de fratura não tenha mudado, exceto em mulheres nos quintis mais altos de ingestão de magnésio²³.

Embora amplamente encontrado em alimentos, um grande estudo de amostragem nacional

revelou que 80% da população brasileira pesquisada consumia menos do que a quantidade diária recomendada de magnésio⁶. Assim, a suplementação também de magnésio será uma estratégia importante para grande parte dos pacientes em risco de osteoporose e fraturas, sendo que o magnésio em formas orgânicas (como o magnésio quelato) apresenta as mais altas biodisponibilidade e absorção quando comparado com os outros sais de Mg²⁴.

Suplementação de vitamina K

A vitamina K é lipossolúvel, importante para a função de numerosas proteínas no organismo, como os fatores de coagulação (II, VII, IX, X, proteína C e proteína S)²⁵, a osteocalcina (uma proteína importante para a mineralização óssea) e a proteína matriz-Gla (MGP) (uma proteína anticalcificante vascular). A vitamina K existe naturalmente como vitamina K1 (filoquinona) e vitamina K2 (menaquinona, MK-4 a MK-10)²⁶. A vitamina K1 é encontrada principalmente em vegetais de folhas verdes, bem como em azeite e óleo de soja, enquanto a vitamina K2 (menaquinona) é encontrada em pequenas quantidades em frango, manteiga, gemas de ovo, queijo e soja fermentada (mais conhecida como natto)²⁷.

A vitamina K é um cofator da γ -carboxilase e é essencial para a γ -carboxilação da osteocalcina, uma importante proteína não colágena da matriz óssea, fundamental na mineralização óssea. A osteocalcina não carboxilada carece de integridade estrutural e sua capacidade de se ligar à hidroxiapatita é prejudicada²⁸. Estudos observacionais sugerem que dietas pobres em vitamina K estão associadas à baixa massa óssea e ao aumento do risco de fraturas em idosos²⁹. Uma metanálise recente mostrou que a vitamina K2 em doses farmacológicas reduz significativamente as fraturas de quadril, vertebral e todas aquelas não vertebrais³⁰.

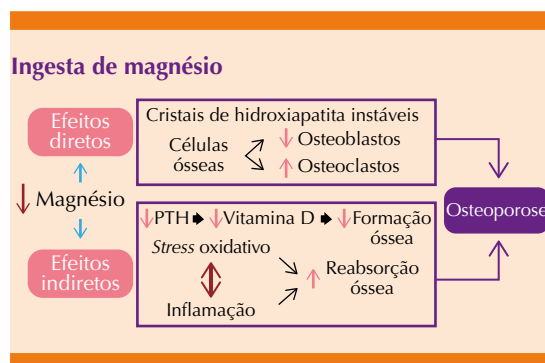
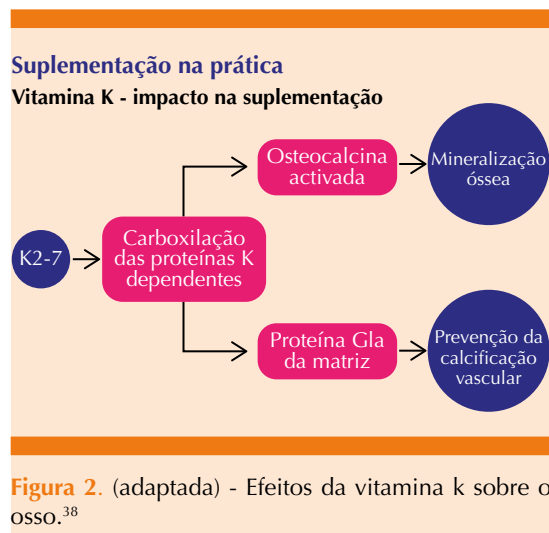


Figura 1. (adaptada) - Efeitos da magnésio sobre o osso.³⁷



Também, o baixo nível de vitamina K (indicado pela MGP não carboxilada) está associado ao aumento das calcificações vasculares; tal fator pode ser melhorado pela suplementação efetiva de vitamina K³¹. Dados de estudos transversais e de coorte mostraram riscos menores de doença arterial coronariana (DAC), de mortalidade por DAC, de mortalidade por todas as causas e de calcificações aórticas graves com maior ingestão de vitamina K2 (menaquinona)²⁵. Isso não foi demonstrado com a ingestão de vitamina K1 (filoquinona)³².

Suplementação no manejo da osteoporose: Fixare®

Fixare® é um suplemento vitamínico mineral, com formulação exclusiva de cálcio citrato malato (CCM), vitamina D3, magnésio quelato e vitamina K2-7. Seus comprimidos possuem uma tecnologia de revestimento que facilita a deglutição quando comparados a comprimidos não revestidos. Essa tecnologia é conhecida como Opadry®II, *High Performance Film Coating System*³³.

Essa combinação representa um importante avanço terapêutico no manejo da osteoporose

se pós-menopáusicas, permitindo, segundo as evidências aqui revistas, que haja um melhor direcionamento do cálcio para os ossos, maximizando a deposição desse mineral na matriz óssea (promovendo ganho de DMO e redução do risco de fraturas), evitando a calcificação endovascular. Logo, o uso de Fixare® contribui para a saúde óssea, com potencial proteção cardiovascular³⁴.

REFERÊNCIAS

1. Reginster J-Y, Burlet N. Osteoporosis: a still increasing prevalence. *Bone*. 2006 Feb;38(2 Suppl 1):S4-9.
2. Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet*. 2002 May 18;359(9319):1761-7.
3. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, Lindsay R. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2014;25(10):2359-81.
4. Weaver CM, Gordon CM, Janz KF, Kalkwarf HJ, Lappe JM, Lewis R, et al. The National Osteoporosis Foundation's position statement on peak bone mass development and lifestyle factors: a systematic review and implementation recommendations. *Osteoporos Int*. 2016 Apr;27(4):1281-386.
5. D. Cech. Prevention of osteoporosis: from infancy through older adulthood. *Hong Kong Physiother J*. 2012;30(1):6-12.
6. Pinheiro MM, Schuch NJ, Genaro PS, Ciconelli RM, Ferraz MB, Martini LA. Nutrient intakes related to osteoporotic fractures in men and women—the Brazilian Osteoporosis Study (BRAZOS). *Nutr J*. 2009 Jan 29;8:6.
7. Cano A, Chedraui P, Goulis DG, Lopes P, Mishra G, Mueck A, et al. Calcium in the prevention of postmenopausal osteoporosis: EMAS clinical guide. *Maturitas*. 2018 Jan;107:7-12.
8. Institute of Medicine. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington DC: The National Academies Press; 2010.
9. Levenson DL, Bockman RS. A review of calcium preparations. *Nutr Rev*. 1994;52(7):221-32.
10. Straub DA. Calcium supplementation in clinical practice: a review of forms, doses, and indications. *Nutr Clin Pract*. 2007 Jun;22(3):286-96.
11. Cheskis BJ, Ashmead HD. Comparison of absorption of calcium carbonate and calcium citrate malate. St. Clair, MI: Albion Advanced Nutrition, Research Report; 2007.
12. Reinwald S, Weaver CM, Kester JJ. The health benefits of calcium citrate malate: a review of the supporting science. *Adv Food Nutr Res*. 2008;54:219-346.
13. Dawson-Hughes B, Dallal GE, Krall EA, Sadowski L, Sahyoun N, Tannenbaum S. A controlled trial of the effect of calcium

- supplementation on bone density in postmenopausal women. *N Engl J Med.* 1990;323(13):878-83.
14. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med.* 1997;337(10):670-6.
 15. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357(3):266-81.
 16. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, Staehelin HB, Bazemore MG, Zee RY, et al. Effect of vitamin D on falls: A meta-analysis. *JAMA.* 2004 Apr 28;291(16):1999-2006.
 17. Carmel AS, Shieh A, Bang H, Bockman RS. The 25(OH) D level needed to maintain a favorable bisphosphonate response is >33 ng/mL. *Osteoporos Int.* 2012 Oct;23(10):2479-87.
 18. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA.* 2005 May 11;293(18):2257-64.
 19. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ, Meunier PJ, Lyons RA, Flicker L, et al. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *N Engl J Med.* 2012;367(1):40-9.
 20. Ferreira CES, Maeda SS, Batista MC, Lazaretti-Castro M, Vasconcellos LS, Madeira M, et al. Consensus - reference ranges of vitamin D [25(OH)D] from the Brazilian medical societies. Brazilian Society of Clinical Pathology/Laboratory Medicine (SBPC/ML) and Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism (SBEM). *J Bras Patol Med Lab.* 2017;53(6):377-81.
 21. Rosanoff A, Weaver CM, Rude RK. Suboptimal magnesium status in the United States: are the health consequences underestimated? *Nutr Rev.* 2012;70(3):153-64.
 22. Rude RK, Gruber HE. Magnesium deficiency and osteoporosis: animal and human observations. *J Nutr Biochem.* 2004;15(12):710-6.
 23. Orchard TS, Larson JC, Alghothani N, Bout-Tabaku S, Cauley JA, Chen Z, et al. Magnesium intake, bone mineral density, and fractures: results from the Women's Health Initiative Observational Study. *Am J Clin Nutr.* 2014;99(4):926-33.
 24. Walker AF, Marakis G, Christie S, Byng M. Mg citrate found more bioavailable than other Mg preparations in a randomised, double-blind study. *Magnes Res.* 2003 Sep;16(3):183-91.
 25. Booth SL. Roles for vitamin K beyond coagulation. *Annu Rev Nutr.* 2009;29:89-110.
 26. Beulens JW, Booth SL, van den Heuvel EG, Stoecklin E, Baka A, Vermeer C. The role of menaquinones (vitamin K₂) in human health. *Br J Nutr.* 2013 Oct;110(8):1357-68.
 27. Schurgers LJ, Vermeer C. Determination of phylloquinone and menaquinones in food. Effect of food matrix on circulating vitamin K concentrations. *Haemostasis.* 2000;30(6):298-307.
 28. Iwamoto J. Vitamin K2 therapy for postmenopausal osteoporosis. *Nutrients.* 2014;6(5):1971-80.
 29. Hamidi MS, Cheung AM. Vitamin K and musculoskeletal health in postmenopausal women. *Mol Nutr Food Res.* 2014;58(8):1647-57.
 30. Cockayne S, Adamson J, Lanham-New S, Shearer MJ, Gilbody S, Torgerson DJ. Vitamin K and the prevention of fractures: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2006 Jun 26;166(12):1256-61.
 31. Dalmeijer GW, van der Schouw YT, Vermeer C, Magdeleyns EJ, Schurgers LJ, Beulens JW. Circulating matrix Gla protein is associated with coronary artery calcification and vitamin K status in healthy women. *J Nutr Biochem.* 2013 Apr;24(4):624-8.
 32. Geleijnse JM, Vermeer C, Grobbee DE, Schurgers LJ, Knapen MH, van der Meer IM, et al. Dietary intake of menaquinone is associated with a reduced risk of coronary heart disease: the Rotterdam Study. *J Nutr.* 2004 Nov;134(11):3100-5.
 33. O'Mahony WBC, Farrell BT, Friend DT. Modern tablet film coatings and influence on ease of swallowing. [s.l.]: Colorcon, Inc.; 2006.
 34. Dores SMC, Paiva SAR, Campana AO. Vitamina K: metabolismo e nutrição. *Rev Nutr.* 2001;14(3):207-18.

O uso da duloxetina no controle da dor nos casos de artroplastia total do joelho

Julian Rodrigues-Machado

INTRODUÇÃO

Existe um aumento significativo no número de artroplastias por todo o mundo¹, isso se deve ao fato de a população mundial estar envelhecendo, e as demandas da população idosa estarem aumentando². Cada vez mais pessoas superam os oitenta anos de idade e isso vem levando a uma série de mudanças, entre elas o aumento do número de substituições articulares. Esse fato vem causando impactos econômico e social, além de uma série de mudanças na expectativa dos pacientes com relação a esses procedimentos que antes eram considerados como uma salvação para sua articulação doente e agora são considerados como procedimentos para a melhora da qualidade de vida dos pacientes, sendo que grande número desses pacientes têm expectativa de retorno à prática de atividades esportivas em algum nível. Outro fato que faz o número de artroplastias aumentar de maneira substancial é a diminuição da idade para indicação desse tipo de procedimento, cada vez mais comum antes dos cinquenta anos³, dependendo, é claro, das características de cada caso.

Quando se fala em artroplastias a primeira meta de resultado para os ortopedistas para esse procedimento seria a melhora da dor e da função articular³, outros ganhos seriam secundários. Do ponto de vista, do paciente, sua maior preocupação quando falamos em uma cirurgia desse tipo é a dor no pós-operatório⁴, na grande maioria das vezes essa é a primeira pergunta dos pacientes no consultório durante a preparação para a cirurgia.

Membro titular da SBOT (Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia). Membro titular da SBRATE (Sociedade Brasileira de Artroscopia e Traumatologia Esportiva). Membro internacional da AAOS (*American Academy for Orthopedic Surgeons*).

Recebido: 19 de novembro 2019

Aceito: 11 de dezembro 2019

Correspondência

Julian Rodrigues Machado
equipemedica@mpgrupo.com.br

Este artigo deve ser citado como
Rodrigues-Machado J. O uso da duloxetina no controle da dor nos casos de artroplastia total do joelho. Med Int Méx. 2020;36(Supl. 1):S26-S28.
<http://doi.org/10.24245/mim.v36id.3780>

MATERIAL E MÉTODOS

Tendo em vista o aumento do número de artroplastias e as necessidades desses pacientes, iniciamos uma pesquisa na literatura para avaliar como minimizar a dor, melhorando, assim, a qualidade do pós-operatório dos nossos pacientes. A analgesia multimodal⁵ foi a nossa opção inicial, associando a ela a analgesia preemptiva⁵. A combinação de drogas tem o intuito de potencializar a ação analgésica, utilizando mais de uma forma de bloquear as vias de dor. Com isso, também é possível diminuir ao máximo o uso de opioides. Não por acaso a associação de fármacos tem se tornado uma tendência na prática clínica, potencializando a analgesia dos pacientes. Após nossa equipe fazer uma vasta pesquisa bibliográfica e, durante as reuniões clínicas, analisarmos diversos artigos e possibilidades, iniciamos alguns protocolos que visavam a melhorar a analgesia pós-operatória e a diminuir o uso de opioides, evitando, assim, a dor crônica pósoperatória. Ressaltamos que, no caso das artroplastias, tal dor pode atingir até 30% dos pacientes^{6,7}.

Primeiramente, em conjunto com a equipe de anestesia, instituímos o uso de bloqueio do nervo femoral para todos os casos de artroplastia total do joelho. Isso foi feito logo após o término do procedimento, mantendo o cateter por 24 horas. Tal ação diminuiu significativamente o uso de opioides no pós-operatório imediato, porém não teve impacto nas semanas subsequentes. Buscando solução para isso, iniciamos o uso de duloxetina, levando em conta o fato de seu efeito dual cooperar com a analgesia do paciente. Usamos o protocolo inicialmente sugerido por Blikman T et al.⁸, em 2015, no *British Journal of Medicine*.

Esse procedimento provocou a melhora e a diminuição do uso de opioides pelos nossos pacientes. Inicialmente fizemos um estudo nos

prontuários de 36 pacientes submetidos à artroplastia total do joelho e notamos que com o bloqueio anestésico apenas dois pacientes solicitaram drogas opioides de resgate nas primeiras 48 horas de pós-operatório. O que significou um impacto enorme no uso de opioides nesses pacientes. Todos os pacientes de artroplastia em nosso serviço fazem retorno antes de dez dias pós-operatório (DPO) e ao introduzirmos o protocolo com a duloxetina no pós-operatório imediato, associávamos analgésicos comuns (dipirona ou paracetamol) com opioides (oxicodona ou tramadol), nas dosagens habituais. A única alteração que fizemos no protocolo inicialmente descrito foi que em vez de usarmos a duloxetina 60 mg por dez semanas no pré-operatório usamos por dois semanas 30 mg e depois, nas oito semanas subsequentes, os pacientes usavam 60 mg, o paciente era operado e mantínhamos a dosagem de 60 mg por mais quatro semanas, reduzindo para 30 mg por mais oito semanas.

RESULTADOS

Iniciamos um diário com os 36 pacientes do projeto e solicitamos a eles preencherem o score de Womac validado em português e a escala visual analógica (EVA); os questionários foram preenchidos no pré-operatório, na consulta final antes do procedimento, na primeira consulta pós-operatória e com 90 dias de pós-operatório. Completaram os três questionários apenas 23 dos 36 pacientes, sendo que os outros 13 não completaram os noventa dias de pós-operatório. Todos completam um diário de consumo de opioide diariamente. O que pudemos notar como resultado preliminar e ainda sem tratamento estatístico adequado até o momento é que todos os 23 pacientes obtiveram melhora no score de Womac e EVA após a artroplastia, com melhora significativa da dor. Observamos uma redução importante no uso de opioides a partir dos diários; o consumo de analgesia em geral

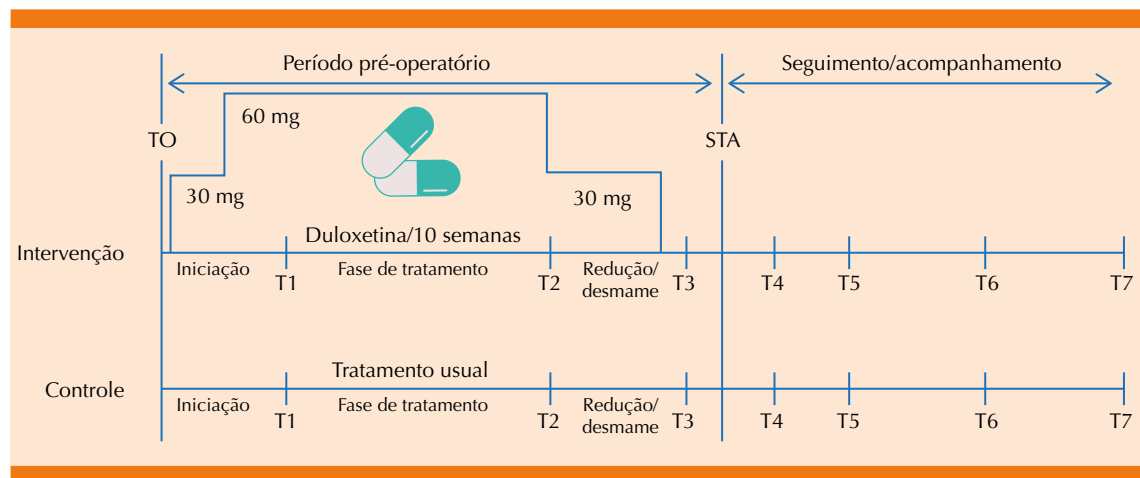


Figura 1. Esquema: período pré-operatório de 11 semanas, incluindo 10 semanas de duloxetina e um período sem duloxetina; período de seguimento, pós-operatório de até 1 ano; iniciação, período de 2 semanas, sendo primeira semana: 30 mg/dia de duloxetina, segunda semana: 60 mg/dia de duloxetina; fase de tratamento, período de 6 semanas, 60 mg/dia de duloxetina; fase de redução/desmame, período de 2 semanas, 30 mg/dia de duloxetina; STA, substituição total da articulação (artroplastia).

foi reduzido em mais de 30% até o momento, o que ocasionou um impacto inclusive econômico para os pacientes, além da melhora da qualidade na reabilitação. Cerca de 40 pacientes passaram ou estão passando por esse processo no momento, e nossa observação é que o grupo do In Y, da Coreia do Sul, está correto em suas conclusões no trabalho publicado no *Journal of Bone and Joint Surgery* em janeiro desse ano, que em suas conclusões coloca que a duloxetina é uma droga que deve ser usada para o controle da dor nos casos de artroplastia total do joelho⁹.

REFERÊNCIAS

1. Learmonth ID, Young C, Rorabeck C. The operation of the century: total hip replacement. *Lancet*. 2007;370(9697):1508–19.
2. Räsänen P, Paavolainen P, Sintonen H, Koivisto AM, Blom M, Ryyänen OP, et al. Effectiveness of hip or knee replacement surgery in terms of quality-adjusted life years and costs. *Acta Orthopaedica*. 2007;78(1):108–15.
3. Scott C, Howie C, MacDonald D, Biant LC. Predicting dissatisfaction following total knee replacement: a prospective study of 1217 patients. *J Bone Joint Surg Br*. 2010;92(9):1253–8.
4. Anakwe RE, Jenkins PJ, Moran M. Predicting dissatisfaction after total hip arthroplasty: a study of 850 patients. *J Arthroplasty*. 2011;26(2):209–13.
5. Bourne RB, Chesworth BM, Davis AM, Mahomed NN, Charon KD. Patient satisfaction after total knee arthroplasty: who is satisfied and who is not? *Clin Orthop Relat Res*. 2010 Jan;468(1):57–63.
6. Wylde V, Palmer S, Learmonth I, Dieppe P. The association between pre-operative pain sensitization and chronic pain after knee replacement: an exploratory study. *Osteoarthr Cartil*. 2013;21(9):1253–6.
7. Iyengar S, Webster AA, Hemrick-Luecke SK, Xu JY, Simmons RM. Efficacy of duloxetine, a potent and balanced serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor in persistent pain models in rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 2004;311(2):576–84.
8. Blikman T, Rienstra W, van Raaij TM, ten Hagen AJ, Dijkstra B, Zijlstra WP, et al. Duloxetine in OsteoArthritis (DOA) study: study protocol of a pragmatic open-label randomised controlled trial assessing the effect of preoperative pain treatment on postoperative outcome after total hip or knee arthroplasty. *BMJ Open*. 2016 Mar 1;6(3):e010343.
9. Koh IJ, Kim MS, Sohn S, Song KY, Choi NY, In Y. Duloxetine reduces pain and improves quality of recovery following total knee arthroplasty in centrally sensitized patients: A prospective, randomized controlled study. *J Bone Joint Surg Am*. 2019 Jan 2;101(1):64–73.

Síndrome de Burnout: há evidência para o uso de antidepressivos?

Pedro Shiozawa

Entendendo a burnout

Nas últimas décadas, especialmente com os acirramentos da competitividade, das pressões por maior produtividade e cumprimento de metas, das relações conflitivas interpessoais, das expectativas e frustrações profissionais, entre outros fatores, tem-se verificado, no meio laboral, a efervescência de uma condição clínica chamada burnout. Também conhecida como “síndrome do esgotamento profissional”, a síndrome de burnout é definida como um estado físico e mental de profunda extenuação que se desenvolve em decorrência de exposição significativa a situações de alta demanda emocional no ambiente de trabalho¹. Tão grande é a relevância desta síndrome que a CID-11 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems - 11th Revision, a entrar em vigor em 2022) já enquadra a síndrome de burnout no capítulo dos problemas associados ao emprego ou desemprego, sob o código QD85².

Dentre mais de 100 milhões de trabalhadores brasileiros, 32% sofrem com a síndrome de burnout, segundo estimativa da *International Stress Management Association no Brasil* (ISMA-BR). A proporção é semelhante à do Reino Unido, onde um a cada três habitantes (mais de 20 milhões de pessoas) enfrenta o problema. Mesmo na Alemanha, conhecida por ter carga horária reduzida entre os países desenvolvidos, um índice de 2,7 milhões de pessoas (8% da força de trabalho) apresentam sinais da síndrome de burnout. Nos Estados Unidos, a estimativa é de 27%. A condição é um problema mundial, que, segundo especialistas, aumenta a cada ano e causa muitos danos à saúde e à economia^{3,4}.

Professor do Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP). Possui doutorado em Psiquiatria pela FCMSCSP e especialização em Pesquisa Clínica pela Harvard Medical School. Membro da Behavioral and Brain Science Society de Cambridge.

Recebido: 19 de novembro 2019

Aceito: 13 de dezembro 2019

Correspondência

Pedro Shiozawa
equipemedica@mpgrupo.com.br

Este artigo deve ser citado como

Shiozawa P. Síndrome de Burnout: há evidência para o uso de antidepressivos? Med Int Méx. 2020;36(Supl. 1):S29-S31.
<http://doi.org/10.24245/mim.v36id.3773>

Hoje, de forma geral, os sinais e sintomas clássicos da burnout têm como fundamento a seguinte tríade: exaustões física e mental, despersonalização (ou ceticismo) e baixa realização pessoal.

Burnout e depressão

Burnout e depressão partilham de sintomas clínicos comuns, como anedonia, queda da produtividade e mesmo dificuldades cognitivas. Diferentes autores chamam a atenção para uma grande sobreposição de sintomas entre a burnout e a depressão. Em estudo recente⁵, os autores chegam a salientar que a burnout parece ocorrer dentro do espectro da depressão, dada a sobreposição de sintomas entre esses dois fenômenos. No entanto, à luz das evidências e discussões atuais, burnout e depressão são progressivamente separadas enquanto fenômenos patológicos, apesar de compartilharem características qualitativas, especialmente nas formas graves de burnout. De fato, os sintomas da burnout estão relacionados ao contexto do trabalho, enquanto a depressão acontece de modo mais abrangente em diferentes áreas do funcionamento^{1,6}.

Abordagens terapêuticas

De maneira geral, podemos pensar no que tange ao manejo de pacientes com burnout em dois grandes grupos de intervenção: aqueles direcionados ao contexto ocupacional e aqueles dirigidos à resposta do paciente. As intervenções combinadas são as mais adequadas para cenários com grande variabilidade de estressores.

Do ponto de vista médico, as intervenções focadas no paciente são o principal campo de intervenção clínica. Mais amplamente difundidas, as estratégias para o enfrentamento da síndrome de burnout são baseadas em habilidades comportamentais e cognitivas de coping, meditação, educação sobre saúde e atividade física⁷. Modernamente, tem ganhado espaço

no meio da pesquisa clínica a participação de estratégias medicamentosas para os controles dos sintomas e do impacto na funcionalidade determinado pela burnout.

Em relação a estratégias medicamentosas, um estudo recente com cerca de 3.000 trabalhadores demonstrou que aqueles funcionários diagnosticados com burnout são indivíduos com risco aumentado de uso futuro de antidepressivo em decorrência do agravamento dos sintomas de humor ou ansiosos. Na verdade, as estimativas de risco absoluto mostraram que, para os participantes que apresentavam burnout ainda que nas fases iniciais, o risco de entrar em tratamento antidepressivo nos próximos três anos foi de 10% nas mulheres e 18% nos homens⁸.

Em um estudo⁹ bastante interessante, pesquisadores avaliaram 3.276 funcionários com idades entre 30 e 64 anos, com ênfase na avaliação de burnout. Dentre os trabalhadores que apresentavam de fato burnout e com escores de maior gravidade clínica, verificou-se que 53% também preenchiam critérios diagnósticos para depressão. Os autores sugeriram que burnout e depressão deveriam ser vistas a partir de um mesmo continuum de gravidade, variando desde uma fase adaptativa inicial a um evento estressor até o quadro clínico marcado por disfunções cerebrais em circuitarias específicas. Nesse cenário, o tratamento farmacológico obedeceria aos protocolos de tratamento para depressão com o uso de inibidores seletivos da recaptção de serotonina (como escitalopram) e inibidores duais, por exemplo. Vale ainda destacar que não apenas medidas direcionadas aos sintomas comórbidos devem ser encorajadas, mas também intervenções focadas na interação entre trabalhador e ambiente laboral. É da confluência do manejo de fatores individuais (do trabalhador) e coletivos (laborais) que emana a garantia de resultados clínicos mais satisfatórios para o manejo da complexa questão do burnout.

Dessa maneira, na prática clínica psiquiátrica diária, observamos que a burnout ou é tratada no âmbito das terapêuticas disponíveis para o tratamento de depressão ou não é tratada de maneira alguma¹⁰. O que deve ser compreendido, a partir do escopo das possibilidades de intervenção na prática psiquiátrica, é, na verdade, que pacientes com burnout devem ser cuidadosamente analisados, a fim de se identificarem comorbidades e sintomas depressivos e ansiosos sobrepostos. Estes, por sua vez, devem ser manejados segundo os protocolos clínicos estabelecidos, de modo a se otimizar o prognóstico dos pacientes acometidos por essa complexa síndrome relacionada ao esgotamento profissional⁹.

REFERÊNCIAS

1. Maslach C, Leiter MP. Understanding the burnout experience: recent research and its implications for psychiatry. *World Psychiatry*. 2016;15(2):103-11.
2. World Health Organization. *Internacional Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 11th revision*. Geneva: World Health Organization; 2018.
3. Carlotto MS, Palazzo L dos S. Factors associated with burnout's syndrome: an epidemiological study of teachers. *Cad Saude Publica*. 2006;22(5):1017-26.
4. Salvagioni DAJ, Melanda FN, Mesas AE, Gonzalez AD, Gabani FL, Andrade SM. Physical, psychological and occupational consequences of job burnout: A systematic review of prospective studies. *PLoS One* 2017;12(10):e0185781.
5. Schonfeld IS, Bianchi R, Palazzi S. What is the difference between depression and burnout? An ongoing debate. *Riv Psichiatr*. 2018;53(4):218-9.
6. Iacovides A, Fountoulakis KN, Kaprinis S, Kaprinis G. The relationship between job stress, burnout and clinical depression. *J Affect Disord*. 2003;75(3):209-21.
7. Jeung DY, Kim C, Chang SJ. Emotional labor and burnout: a review of the literature. *Yonsei Med J*. 2018;59(2):187-93.
8. Madsen IE, Lange T, Borritz M, Rugulies R. Burnout as a risk factor for antidepressant treatment - a repeated measures time-to-event analysis of 2936 Danish human service workers. *J Psychiatr Res*. 2015;65:47-52.
9. Ahola K, Honkonen T, Isometsa E, Kalimo R, Nykyri E, Aromaa A, et al. The relationship between job-related burnout and depressive disorders--results from the Finnish Health 2000 Study. *J Affect Disord*. 2005;88(1):55-62.
10. Kakiashvili T, Leszek J, Rutkowski K. The medical perspective on burnout. *Int J Occup Med Environ Health*. 2013;26(3):401-12.

Sintomas depressivos e o tratamento da esquizofrenia

Ary Gadelha De Alencar Araripe-Neto,¹ Elton Jorge Bessa-Diniz²

DESENVOLVIMENTO

A esquizofrenia é uma doença de apresentação clínica e evolução heterogêneas, que progride, na maioria dos casos, com importante prejuízo funcional¹. Distinguir sintomas, diagnosticar e tratar as comorbidades e instituir o melhor tratamento constituem um desafio para os psiquiatras no dia a dia com os pacientes e as famílias.

O modelo mais aceito por clínicos e pesquisadores agrupa os diferentes sintomas em cinco dimensões: a positiva (delírios, alucinações), a negativa (apatia, retraimento social, avolição, embotamento afetivo), a desorganizada/ cognitiva (alterações do pensamento formal, da memória, da atenção, da velocidade de processamento, da função executiva), a ansiosa e a depressiva². Essa abordagem dimensional revela um aspecto muitas vezes negligenciado por aquela categorial, a de que, mesmo na esquizofrenia, sintomas ansiosos e de humor podem fazer parte do transtorno. Na verdade, uma abordagem mais detalhada da relação entre a esquizofrenia e os sintomas de humor pode auxiliar os clínicos na investigação diagnóstica.

Segundo alguns autores, a esquizofrenia formaria um *continuum* de apresentações clínicas com o transtorno esquizoafetivo e o transtorno afetivo bipolar (TAB). De fato, há fortes evidências de que parte das influências genéticas da esquizofrenia e do TAB são compartilhadas, com a correlação genética de 68% (erro padrão=0,04)³. Assim, a esquizofrenia englobaria mais sintomas positivos, negativos e cognitivos, enquanto o TAB, menos sintomas negativos, com marcados sintomas afetivos precedendo a psicose. O transtorno esquizoafetivo ficaria no

¹ Professor adjunto do Departamento de Psiquiatria da Escola Paulista de Medicina, da Universidade Federal de São Paulo (EPM-UNIFESP). Coordenador do Programa de Esquizofrenia da EPM-UNIFESP (PROESQ). Pesquisador no Laboratório Interdisciplinar de Neurociências Clínicas da EPM-UNIFESP (LINC). Vice-chefe do Departamento de Psiquiatria da EPM-UNIFESP.

² Médico psiquiatra. Colaborador do Programa de Esquizofrenia da UNIFESP (PROESQ/UNIFESP). Pesquisador no Laboratório Interdisciplinar de Neurociências Clínicas da EPM-UNIFESP (LINC).

Recebido: 19 de novembro 2019

Aceito: 11 de dezembro 2019

Correspondência

Ary Gadelha de Alencar Araripe-Neto
equipmedica@mggrupo.com.br

Este artigo deve ser citado como

De Alencar Araripe-Neto A, Bessa-Diniz EJ. Sintomas depressivos e o tratamento da esquizofrenia. Med Int Méx. 2020;36(Supl. 1):S32-S35.
<http://doi.org/10.24245/mim.v36id.3779>

intervalo desse espectro⁴. Embora outros autores questionem a existência desse continuum, tais dados revelam que as dificuldades na distinção dos quadros clínicos refletem também a sobreposição de genes.

Do ponto de vista clínico, a tristeza pode ocorrer de duas formas: acompanhando os sintomas psicóticos ou como um quadro independente. No primeiro caso, é muito comum pacientes com esquizofrenia relatarem altos níveis de tristeza associados à sensação de persecutoriedade. Do mesmo modo, tendem a reduzir de intensidade quando há melhoras dos delírios e das alucinações. Outra possibilidade seria os sintomas depressivos ocorrerem de forma independente dos sintomas psicóticos, muitas vezes ligados às percepções do prejuízo funcional e das mudanças na realidade vivida pós-crise.

Mais especificamente, existe uma dificuldade na investigação de depressão em esquizofrenia, pela sobreposição de sintomas depressivos e por outros sinais comuns na esquizofrenia, principalmente aqueles negativos⁵. Além disso, alterações do sono ou apetite, associadas à doença ou ao uso de medicações, também podem dificultar o diagnóstico diferencial^{6,7}. Nesse contexto, o uso de escalas estruturadas pode ser útil, entretanto deve-se evitar a utilização de escalas de depressão não validadas em populações com esquizofrenia, como a de Hamilton⁸. A escala de Calgary para depressão na esquizofrenia, por exemplo, apresenta validade e confiabilidade diagnósticas e tem boa especificidade em medir sintomas depressivos, diferenciando-os dos negativos e dos extrapiramidais⁹. Cinco elementos são clinicamente relevantes na investigação da depressão em esquizofrenia, sendo menos afetados por sintomas negativos ou uso de medicações: tristeza, desesperança, ideias de menos-valia ou autodepreciativas, sentimento de culpa e ideação suicida. A ocorrência e

persistência desses sintomas pode sinalizar uma comorbidade com depressão. É importante ressaltar que o diagnóstico da depressão na esquizofrenia e o *timing* para iniciar o tratamento podem ser determinantes para o prognóstico do paciente¹⁰.

A depressão ocorre em cerca de um quarto dos indivíduos com esquizofrenia ao longo da vida⁷, e sintomas depressivos subssindrômicos surgem em até 75% dos pacientes¹¹. Indivíduos com esquizofrenia que têm depressão – quando comparados com aqueles que não a têm – apresentam relacionamentos sociais e familiares mais pobres, pior qualidade de vida e têm mais problemas com uso de substâncias psicoativas¹². Além disso, a maioria dos indivíduos com esquizofrenia que cometem suicídio (65%) apresentam sintomas depressivos¹³.

Sintomas depressivos podem surgir em qualquer fase da esquizofrenia^{6,14}. Alterações de humor na esquizofrenia podem ser consequência da própria vivência psicótica ou da percepção do indivíduo sobre as perdas associadas à doença e às mudanças no estilo de vida. Por último, podem acompanhar eventos de vida, como fins de relacionamento ou morte de parentes. De qualquer modo, sua incidência é elevada e reforça a hipótese de que ela seja um sintoma central da esquizofrenia, compartilhando processos psicopatológicos semelhantes⁶.

O prognóstico da depressão na esquizofrenia varia conforme a fase da doença em que a depressão surge. Em fases mais agudas da doença, o prognóstico é melhor¹⁵ e enquanto que, em fases crônicas, apesar de a incidência ser menor, o prognóstico em geral é pior^{6,12}. A depressão pós-psicótica – que surge após a resolução dos sintomas agudos – pode ser um alerta para reagudização da doença, precisa ser identificada e tratada em tempo hábil¹⁶.

Apesar dos avanços na farmacologia nas últimas décadas, as evidências de tratamento para a depressão na esquizofrenia ainda são pouco robustas¹⁰. Nas fases agudas da doença – em que alterações do humor secundárias a sintomas positivos são frequentes –, sugere-se esperar resposta dos sintomas depressivos com o tratamento antipsicótico em vez de se adicionar logo de início antidepressivo¹⁴. A principal indicação de uso de antidepressivo, dessa forma, seria para tratamento adjunto a antipsicóticos em caso de persistência dos sintomas depressivos ou na depressão pós-psicótica¹⁴. Metanálises realizadas encontraram algum benefício dos antidepressivos – sem diferenças em efeito de classe –, mas sugeriram cautela em interpretar os resultados, pois a maioria dos estudos utilizavam pequenas amostras e eram de baixa à moderada qualidade^{18,19}.

De fato, além de atuar diretamente no controle de sintomas positivos, os antipsicóticos de segunda geração também apresentam propriedades antidepressivas, sendo vários os mecanismos farmacológicos pelos quais atuam, como antagonismo dos receptores 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} e 5-HT₇ de serotonina, inibição de recaptção de noradrenalina, antagonismo parcial de D₂/D₃ e antagonismo α_2 ²⁰.

Em uma metanálise com 21.533 pacientes de estudos duplos-cegos para se comparar a eficácia entre antipsicóticos de primeira e de segunda gerações, os autores mostraram que a quetiapina, a olanzapina, a amisulprida, o aripiprazol e a clozapina, mas não a risperidona, foram significativamente superiores aos antipsicóticos de primeira geração na melhora de sintomas depressivos de pacientes com esquizofrenia (tamanho de efeito: 0,1-0,5)²¹. Esse efeito pode se dever à ação serotoninérgica ou ao menor bloqueio D₂. De fato, estudos sobre esquizofrenia demonstraram que os sintomas depressivos acompanham o bloqueio D₂; quanto maior bloqueio mais associação com sintomas depressivos²².

Além disso, quando consideramos o diagnóstico de depressão, também podem existir diferenças entre os antipsicóticos de segunda geração. Em análise de dados do CATIE, o maior estudo norte-americano independente em pacientes com esquizofrenia, comparou-se a eficácia antidepressiva dos antipsicóticos perfenazina, olanzapina, quetiapina, risperidona e ziprasidona. Naqueles pacientes com diagnóstico de depressão no baseline – considerando a escala de Calgary (≥ 6) –, a quetiapina (média=8,52) foi superior à risperidona (média=9,06) na melhora de sintomas depressivos ($p=0,056$)²³. De fato, a quetiapina se mostra uma droga de grande versatilidade, sendo também indicada tanto em monoterapia quanto em terapia combinada em todas as fases do TAB²⁴.

Além dos sintomas depressivos, o humor expansivo e a agitação psicomotora são manifestações comuns na esquizofrenia, principalmente em fases agudas. A olanzapina, além da alta eficácia no tratamento de sintomas positivos da esquizofrenia, também é útil no controle de tais sintomas. Em metanálise que incluiu 1.422 pacientes, a olanzapina foi superior ao placebo no tratamento da mania, tanto em monoterapia (diferença de médias -5,94, IC95%: -9,09 a -2,80) quanto em combinação com lítio/valproato (diferença de médias -4,01, IC95%: -6,06 a -1,96)²⁵. A clozapina, por sua vez, único antipsicótico indicado para a esquizofrenia resistente, conta com evidências positivas a respeito da redução de tentativas de suicídio e na utilização de antidepressivos em pacientes com esquizofrenia crônica²⁶.

Sintomas depressivos na esquizofrenia atualmente são compreendidos como aspectos da própria doença, e a depressão clínica tem impactos individuais, familiares e sociais significativos. Reconhecer e tratar adequadamente a depressão na esquizofrenia é um desafio, e o manejo adequado requer diferenciar sintomas

depressivos de outros sintomas comuns da doença. Na maioria dos casos, o tratamento inicial com antipsicóticos de segunda geração é recomendado e pode ser suficiente para resolver o quadro, e antidepressivos devem ser utilizados com cautela.

REFERÊNCIAS

1. Lieberman JA. Neurobiology and the natural history of schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2006 Oct;67(10):e14.
2. Wallwork RS, Fortgang R, Hashimoto R, Weinberger DR, Dickinson D. Searching for a consensus five-factor model of the Positive and Negative Syndrome Scale for schizophrenia. *Schizophr Res*. 2012 May;137(1-3):246-50.
3. Lee SH, Ripke S, Neale BM, Faraone SV, Purcell SM, Perlis RH, et al. Genetic relationship between five psychiatric disorders estimated from genome-wide SNPs. *Nat Genet*. 2013 Sep;45(9):984-94.
4. van Os J, Kapur S. Schizophrenia. (2009). *Schizophrenia*. *Lancet*. 2009 Aug 22;374(9690):635-45.
5. Craig TJ, Richardson MA, Pass R, Bregman Z. Measurement of mood and affect in schizophrenic inpatients. *Am J Psychiatry*. 1985 Nov;142(11):1272-7.
6. Siris SG. Depression in schizophrenia: Perspective in the era of "atypical" antipsychotic agents. *Am J Psychiatry*. 2000;157(9):1379-89.
7. Buckley, P. F., Miller, B. J., Lehrer, D. S., & Castle, D. J. (2009). Psychiatric comorbidities and schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2009 Mar;35(2):383-402.
8. Addington D, Addington J, Atkinson M. A psychometric comparison of the Calgary Depression Scale for Schizophrenia and the Hamilton Depression Rating Scale. *Schizophr Res*. 1996 May;19(2-3):205-12.
9. Bressan RA, Chaves AC, Shirakawa I, Mari JJ. Validity study of the Brazilian version of the Calgary Depression Scale for Schizophrenia. *Schizophr Res*. 1998;32:31-9.
10. Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia Part 3: Update 2015 Management of special circumstances: Depression, Suicidality, substance use disorders and pregnancy and lactation. *World J Biol Psychiatry*. 2015 Apr;16(3):142-70.
11. Siris SG, Addington D, Azorin JM, Falloon IR, Gerlach J, Hirsch SR. Depression in schizophrenia: Recognition and management in the USA. *Schizophr Res*. 2001;47(2-3):185-97.
12. Conley RR, Ascher-Svanum H, Zhu B, Faries DE, Kinon BJ. The burden of depressive symptoms in the long-term treatment of patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2007 Feb;90(1-3):186-97.
13. Hawton K, Sutton L, Haw C, Sinclair J, Deeks JJ. Schizophrenia and suicide: Systematic review of risk factors. *Br J Psychiatry*. 2005 Jul;187:9-20.
14. Mulholland C, Cooper S. The symptom of depression in schizophrenia and its management. *Adv Psychiatr Treat*. 2000;6(3):169-77.
15. Koreen AR, Siris SG, Chakos M, Alvir J, Mayerhoff D, Lieberman J. Depression in First-Episode. *Am J Psychiatry*. 1993;150:1643-8.
16. Birchwood M, Mason R, MacMillan F, Healy J. Depression, demoralization and control over psychotic illness a comparison of depressed and non-depressed patients with a chronic psychosis. *Psychol Med*. 1993 May;23(2):387-95.
17. Leucht S, Heres S, Kissling W, Davis JM. Pharmacological Treatment of Schizophrenia. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 2013 May;81(5):e1-13.
18. Gregory A, Mallikarjun P, Upthegrove R. Treatment of depression in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2017 Oct;211(4):198-204.
19. Whitehead C, Moss S, Cardno A, Lewis G. Antidepressants for people with both schizophrenia and depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(2):CD002305.
20. Morrissette DA, Stahl S M. Affective symptoms in schizophrenia. *Drug Discov Today Ther Strateg*. 2011;8(1-2):3-9.
21. Leucht S, Corves C, Arnter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet*. 2009 Jan 3;373(9657):31-41.
22. Bressan RA, Costa DC, Jones HM, Ell PJ, Pilowsky LS. nTypical antipsychotic drugs — D2 receptor occupancy and depressive symptoms in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2002 Jul 1;56(1-2):31-6.
23. Addington DE, Mohamed S, Rosenheck RA, Davis SM, Stroup TS, McEvoy JP, et al. Impact of Second-Generation Antipsychotics and Perphenazine on Depressive Symptoms in a Randomized Trial of Treatment for Chronic Schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2011 Jan;72(1):75-80.
24. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Bond DJ, Frey BN, et al. (2018). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2018 Mar;20(2):97- 170.
25. Rendell JM, Gijsman HJ, Keck PK, Goodwin G, Geddes J. Olanzapine alone or in combination for acute mania (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;3:CD004040.
26. Meltzer HY, Alphas L, Green AI, Altamura AC, Anand R, Bertoldi A, et al. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). *Arch Gen Psychiatry*. 2003 Jan;60(1):82-91.